

EINFLÜSSE VON
GALLENWEGSERKRANKUNGEN
AUF DIE KONZENTRATION
DER SERUMLIPASE

Ernst Hohner

1982
—

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Buchborn

EINFLÜSSE VON GALLENWEGSERKRANKUNGEN AUF DIE KONZEN-
TRATION DER SERUMLIPASE

Inaugural - Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
ERNST HOHNER

aus
München
Jahr
1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. M. M. Forell

Mitberichterstatter: Prof.Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.2.1982



INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

I. <u>Einleitung</u>	1
Anatomie	
Physiologie	
Äthiologische Konstellationen bei Chole-	
zystopankreatitis	
Äthiologische Wege der Cholezystopankreatitis	
Akute und chronische Pankreatitis	
Die Cholezystopankreatitis	
Bedeutung der Serumlipase bei Pankreatitis	
Definition der Lipase	
Der Weg der Lipase ins Serum	
Provokationstest	
Stimulation der exokrinen Pankreasfunktion	
mit der Testmahlzeit nach Lundh	
Ziel der Arbeit	
II. <u>Untersuchung zum Verhalten der Lipase</u>	18
Methoden:	
a) <u>Personen</u>	
A. <u>Retrospektiver Teil der Arbeit:</u>	
<u>Patienten aus dem Klinikarchiv</u>	18
1. Das normale Vergleichskollektiv	
2. Patienten mit Cholelithiasis	
3. Patienten mit chronischer Cholezy-	
stitis	
4. Patienten, die wegen Cholelithiasis	
cholezystektomiert worden waren	
5. Cholezystektomierte Patienten, bei	
denen intraoperativ keine Steine	
gefunden worden waren	
6. Patienten mit Cholelithiasis, die	
vor und nach Cholezystektomie un-	
tersucht wurden	
B. <u>Kollektive des experimentellen Teils</u>	
<u>der Arbeit</u>	20

1. Das Vergleichskollektiv	
2. Patienten mit Cholelithiasis	
b) <u>Technik</u>	21
A. Lipase im Serum.....	21
B. Provokationsmethoden.....	21
1. Probemahzeit nach Lundh	
2. Provokationstest mit Sekretin- Pankreozymin	
c) <u>Statistik</u>	25
A. <u>Ergebnisse des Retrospektiven Teils</u> <u>der Arbeit</u>	26
I. Verhalten der Serumlipase bei Gal- lenwegserkrankungen: <u>BASAL</u>	26
1. Normalkollektiv	
2. Patienten mit Cholelithiasis	
3. Patienten mit chronischer Chole- zystitis	
4. Vor Pankreasfunktionstest wegen Cholelithiasis cholezystektomier- te Patienten	
5. Patienten, die unter dem Bild einer Cholezystitis cholezystektomiert wurden und bei denen intraoperativ kein Steinbefund erhoben worden war	
6. Patienten mit Cholelithiasis, die vor und nach Cholezystektomie un- tersucht wurden	
7. Vergleich der Ergebnisse der basa- len Serumlipase in den verschiede- nen Kollektiven	
II. Verhalten der Serumlipase : <u>60 min nach</u> <u>STIMULATION</u> mit Sekretin-Pankreo- zymin.....	41
1. Vergleichskollektiv	
2. Patienten mit Cholelithiasis vor der Cholezystektomie	

3. Patienten mit chronischer Cholezystitis, bei denen eine anschließende Cholezystektomie keinen Steinbefund erbrachte
 4. Patienten, die wegen Cholelithiasis vor dem Pankreasfunktionstest cholezystektomiert worden waren
 5. Patienten, die unter dem Bild einer Cholezystitis cholezystektomiert worden waren, ohne daß ein Steinbefund erhoben wurde
 6. Patienten mit Cholelithiasis, die vor und nach Cholezystektomie untersucht wurden
 7. Vergleich der Ergebnisse der Verhaltens der Serumlipase 60 min nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin
- III. Patienten vor Cholezystektomie mit Cholelithiasis und steinfreier Gallenwegserkrankung unter Berücksichtigung der Gallenblasenfunktion.....60
1. Patienten mit Cholelithiasis
 2. Patienten mit steinfreien Erkrankungen der Gallenwege
 3. Vergleich der beiden Kollektive deren Gallenfunktion vor der Cholezystektomie beurteilt wurde
- IV. Patienten mit Gallenwegserkrankungen und chronischer Pankreatitis als Nebenfund.....63
- V. Verhalten der Lipasemenge im Duodenum gegenüber der Serumlipase beim Sekretin-Pankreozymin-Provokationstest.....63
- VI. Pankreasfunktionsstörungen bei der endoskopischen Diagnose einer Cholezystopankreatitis.....65

B. <u>Ergebnisse des Experimentellen Teils</u>	
<u>der Arbeit</u>	67
1. Vergleichskollektiv	
2. Patienten mit Cholelithiasis	
3. Vergleich der Stimulation des Pankreas	
mit Lundh-Provokationstest und Provo-	
kationstest mit Sekretin-Pankreozymin	
III. <u>Diskussion der Ergebnisse</u>	75
A. Retrospektiver Teil der Arbeit	
B. Experimenteller Teil der Arbeit	
IV. <u>Zusammenfassung</u>	86
V. <u>Literaturverzeichnis</u>	89

I. EINLEITUNG

ANATOMIE

Bereits seit der Jahrhundertwende wird ein Zusammenhang zwischen Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas diskutiert (29,84).

Galle und Pankreas entstammen beide entwicklungsgeschichtlich der pankreohepatischen Platte (30). Ductus pankreaticus und Ductus choledochus sind in der Embryonalentwicklung eine zeitlang identisch (12). Beide Organe liegen in inniger räumlichen Beziehung.

So verläuft der distale Choledochus entweder in einer Furche des Pankreaskopfes oder durch diesen hindurch. Die Ausführungsgänge der beiden Organe münden in 70 bis 90% der Fälle gemeinsam ins Duodenum (82,115,35). Die gemeinsame Endstrecke wird dabei als "common channel" bezeichnet.

Lympe aus Gallenblase und Pankreas passiert die gleichen duodenalen Lymphknoten, die um den gemeinsamen Ausführungsgang von Pankreas und Gallenblase angeordnet sind (118,52,65,33).

Daneben besteht eine direkt venöse Verbindung zwischen Gallenblase und Pankreas (93).

PHYSIOLOGIE

Die Sekretion von Galle und Pankreas unterliegt einer gemischten cholinergen und hormonellen Regulation. Bei den hormonellen Faktoren spielen dabei Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin eine wichtige Rolle (35).

Sekretin stimuliert die Wasser und Elektrolytsekretion des Pankreas und löst eine Steigerung der Hydrocholere aus.

Cholezystokinin-Pankreozymin bewirkt eine Kontrak-

tion der Gallenblase; am Pankreas steigert es die Enzymkonzentration im Pankreassaft stark (82), die Pankreassaftsekretion selbst wird jedoch nur wenig angeregt.

Unter physiologischen Bedingungen liegt der Druck im Pankreasgangsystem über dem Druck im Ductus choledochus. Bemerkenswert ist, daß Gallensalze ihrerseits aus dem Duodenum Sekretin freisetzen (123,35).

ÄTHIOLOGISCHE KONSTELLATIONEN BEI CHOLEZYSTOPANKREATITIS

Diese engen anatomischen und physiologischen Beziehungen lassen das in der Klinik beobachtete gemeinsame Auftreten von Gallenwegserkrankungen und Pankreatitis (54,29,4,49,119,103) nicht verwunderlich erscheinen.

In der Literatur wurde für die Begleitreaktion der Bauchspeicheldrüse bei Erkrankungen der Gallenwege der Begriff der "Cholezystopankreatitis" eingeführt (115,49).

Für die Koinzidenz kommen theoretisch drei Konstellationen in Frage (19,90):

- I. Pankreatitis führt zu einer sekundären Gallenwegserkrankung
- II. Eine Gallenwegserkrankung löst eine sekundäre Pankreatitis aus
- III. Ein übergeordneter Mechanismus schädigt beide Organsysteme

Es scheint dabei vor allem den Möglichkeiten II und III eine entscheidende Rolle zuzukommen (77,18).

ÄTHIOLOGISCHE WEGE DER CHOLEZYSTOPANKREATITIS

Keine endgültige Klarheit gibt es über den äthiologischen Weg, über den eine Steinerkrankung oder Entzündung der Gallenwege die Bauchspeicheldrüse in Mitleidenschaft zieht (19).

1. Ein direktes Übergreifen der Entzündung, wie sie gelegentlich bei einem penetrierenden Ulcus duodeni gesehen wird, wäre grundsätzlich denkbar. Dies gibt jedoch keine Erklärung für eine Mitreaktion des Pankreas bei blander Cholelithiasis (22).
2. Ein Rückfluß von Duodenalinhalt in den Ductus pancreaticus kann, wie experimentell nachgewiesen worden ist (77), eine Pankreatitis auslösen.
3. Ein Rückfluß von Galle in das Pankreasgangsystem ist eine weitere Möglichkeit für die Entstehung einer Pankreatitis (45). Ein Rückfluß von Galle kann, unter der Voraussetzung einer gemeinsamen Mündung von Ductus pancreaticus und Ductus choledochus in das Duodenum auftreten bei einer Steineinklemmung, Sphinkter-spasmus oder Papillitis (19).
4. Weiners (118) experimentelle Untersuchungen am Hund zeigen, daß lymphatische Verbindungen zwischen Gallenwegen und Pankreas bestehen. Unter normalen Bedingungen fließt Lymphe aus Gallenwegen und Pankreas über eine Gruppe paraduodener Lymphknoten, die in der Nähe des Endes des gemeinsamen Ausführungsganges von Galle und Pankreas liegen, weiter zur Zysterna chyli und dem Ductus lymphaticus.

In die Lymphgefäße der Gallenblasenwand injizierte India Tinte läßt sich kurze Zeit später auch im Pankreasparenchym nachweisen. Eine Injektion von Staphylococcus-aureus-toxinen in dieselben Lymphbahnen führt zu einer entzündlichen Reaktion der Bauchspeicheldrüse.

Es besteht somit eine Kommunikation der Lymphwege, die über die paraduodenalen Lymphknoten gegeben zu sein scheint. Eine Ausbreitung der Prozesse von den Gallenwegen auf die Bauchspeicheldrüse auf lymphatischem Wege erscheint nach den Untersuchungen möglich (118).

5. Den Nachweis einer direkten Venenverbindung zwischen Gallenblase und Pankreaskopf erbrachte Otto (93) bei seinen gefäßanatomischen Untersuchungen an 106 menschlichen Leichen mit Hilfe des Kunststoffkorrosionsverfahrens und anderer röntgenologischer und anatomischer Verfahren.

Die Gallenblasenvenen stehen über die den Ductus cysticus und die Arteria cystica begleitenden Venen und die Choledochusvenen mit den Venenarkaden des Pankreaskopfes in direktem Zusammenhang.

Entzündungsprozesse können also auch auf diesem Wege fortgeleitet werden.

AKUTE UND CHRONISCHE PANKREATITIS

Die klinische Eingruppierung einer entzündlichen Reaktion der Bauchspeicheldrüse zu den verschiedenen Formen der Pankreatitis bereitet unter klinischen Bedingungen im Einzelfall erhebliche Probleme, obwohl diese auf dem Symposium über Äthiologie und Pathologie in Marseilles genau definiert wurden (99,19).

Man unterschied damals nach der Fähigkeit zur Restitution des Organs zwei Hauptformen:

1. Akute Pankreatitis
2. Chronische Pankreatitis

Die chronische Form unterscheidet sich dabei von der akuten durch eine ständig weiterschreitende funktionelle oder morphologische Organschädigung (19,90). Aber gerade der Nachweis von morphologischen Schädigungen gelingt im klinischen Bereich nur schwer, denn selbst Biopsien weisen bei subakuten Erkrankungen des Pankreas eine hohe Fehlerquote auf (3).

Um dem klinischen Verlauf entgegenzukommen führte man Untergruppen ein.

MARSEILLER DEFINITION

- I. Akute Pankreatitis
 - 1. akute Pankreatitis
 - 2. akut rezidivierende Pankreatitis
- II. Chronische Pankreatitis
 - 1. chronische Pankreatitis
 - 2. chronisch rezidivierende Pankreatitis

Weitgehende Übereinstimmung besteht in der Literatur über die bedeutende Rolle der Gallenwegserkrankungen in der Ätiologie der akuten Pankreatitis und es wird eine Koinzidenz von bis zu 80% angegeben (90,39,115,99,43,47,28,57).

Für die chronische Pankreatitis wird als entscheidender ätiologischer Faktor der Alkoholabusus genannt. Gallenwegserkrankungen werden von verschiedenen Autoren in unterschiedlicher Häufigkeit als eine der Ursachen vermutet (43,69). In neueren Arbeiten wird die Koinzidenz mit unter 10% angegeben (90). Neben diesen beiden Ursachen kommen noch eine Vielzahl weiterer Auslöser in Frage (114).

DIE CHOLEZYSTOPANKREATITIS

Bei Untersuchungen von Patienten mit Cholelithiasis fallen in chirurgischen Kollektiven häufig morphologische Veränderungen im Bereich des Pankreaskopfes auf (51,4,67,75).

Einzelne Untersucher sehen diese Schädigungen in einer unterschiedlichen Häufigkeit bei Patienten mit Cholelithiasis und steinfreien Erkrankungen der Gallenwege (4,115,75). Die Schmerzsymptomatik wird zumeist auf die Gallensteine bezogen (4).

Die Cholezystopankreatitis definiert Hess als eine schmerzhafteste Erkrankung, die nicht progredient ist und nach Cholezystektomie meist asymptomatisch wird. Als morphologisches Substrat beschreibt er eine umschriebene Knotenbildung im Pankreaskopf (50). Aus der Verteilung der morphologischen Veränderungen schließt man vor allem auf eine lymphogene Entstehung.

Intraoperative Biopsien aus dem Pankreaskopf erbrachten bei 136 Patienten mit Cholelithiasis in 19% leichte, bei 13% schwere interlobuläre Fibrosierung, während 39% keine und nur 29% minimale Veränderungen aufwiesen (3).

Systematische Analysen von ERCP durch Kiefhaber (63) zeigten als häufigstes morphologisches Substrat bei Patienten mit Gallenwegserkrankungen geringgradige, lokalisierte, periduktuläre Fibrosen im Pankreaskopfbereich, seltener im gesamten Gangbereich.

Dieser Befund entspricht dem Stadium I seiner Klassifikation, das er auch als "minimal change Pankreatitis" bezeichnet.

Das Auffallende ist, daß sich bei diesen Patienten keine oder nur geringe funktionelle Veränderungen im Pankreozymin-Sekretin-Test zeigen, so daß die

korrekte Einordnung dieser Patienten, die bei chronischer Pankreatitis nach morphologischen und funktionellen Defekten erfolgt, Schwierigkeiten bereitet.

Diese Diskrepanz erklärt, warum bisher in größeren Studien bei Gallenwegserkrankungen Sekretionsstörungen des Pankreas kaum gefunden wurden.

Nachdem selbst die derzeit sensibelste Prüfung der Funktion des exokrinen Pankreas mit dem Sekretin-Pankreozymin-Funktionstest bei der Cholezystopankreatitis versagen kann (85,101), ist verständlich, daß die wesentlich weniger empfindlichen Screening-Tests wie

- a) Chymotrypsin-Bestimmung im Stuhl (25,26)
- b) PABA-Test (Chymotrypsin spaltet selektiv vom oral verabreichten Natriumsalz N-Benzol-1-tyrosyl-p-amino-benzol-säure ab)
(10,61,11)
- c) Stuhlgewicht über 250g (38)
- d) Glucosetoleranztest (36)

in noch weit geringerem Maße sichere Ergebnisse über eine Begleitreaktion der Bauchspeicheldrüse liefern.

Ausgehend von der Marseiller Definition würde das als Cholezystopankreatitis bezeichnete Krankheitsbild als chronische Pankreatitis definiert sein, da morphologische nicht reversible Veränderungen im Pankreaskopfbereich auftreten.

BEDEUTUNG DER SERUMLIPASEBESTIMMUNG BEI PANKREAS- ERKRANKUNGEN

Eine wichtige Rolle in der Diagnostik der Erkrankungen des Pankreas spielt der Nachweis erhöhter Konzentrationen von Lipase und Amylase im Serum, dabei entzündlichen Veränderungen und Abflußhindernissen im Ductus pankreaticus die Pankreasenzyme vermehrt ins Serum übertreten.

Nach Untersuchungen von Weber (116,117) ist die im Serum gemessene Lipase weitgehend pankreasspezifisch, während die Amylase auch in anderen Organen (Speicheldrüsen, lactierende Mamma und Eileiter) in meßbaren Mengen synthetisiert wird (88,120).

Die Serumlipase scheint gegenüber der Amylase eine deutlich größere Aussagekraft zu besitzen (115,104, 117,40,53,57). Aus diesem Grunde setzt sich die Lipase zunehmend als Leitenzym in der Pankreasdiagnostik durch, nachdem methodische Probleme gelöst sind.

Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß eine Hyperlipasämie auch bei chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin über 3mg/100ml) (108,87), perforierten Duodenalulcera und akuten abdominalen Gefäßerkrankungen auftreten kann (115,91,100,57). Nach Gabe von Heparin findet man im Serum eine erhöhte lipolytische Aktivität (41).

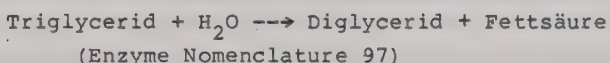
Erst mit der neu entwickelten pankreasspezifischen Isoamylase lassen sich ähnlich gute organspezifische Aussagen wie mit der Lipase machen (48). Zusätzlich liegen erste Ergebnisse mit einer radioimmunologischen Trypsinbestimmung im Serum vor (117).

DEFINITION DER LIPASE

Die Pankreaslipase ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 48 000 Daltons. Sie wird wie die Amylase in den Acinuszellen der Bauchspeicheldrüse gebildet und dort in Form von Enzymgranula gespeichert.

Die Sekretion der Lipase wie der anderen Pankreasenzyme wird über hormonelle und cholinerge Reize gesteuert, wobei Pankreozymin, das in der Duodenalmukosa synthetisiert wird, den derzeit stärksten bekannten Stimulus darstellt.

Die Lipase katalysiert als Esterhydrolase die Reaktion:



Mit abnehmender Reaktionsgeschwindigkeit erfolgt auch die Spaltung von Di- und Monoglyceriden. Lipase gehört zu den gruppenspezifischen Carbonsäureesternasen und hat kein ausgesprochen spezifisches Substrat.

Die Lipase spaltet ausschließlich wasserunlösliche, emulgierte Substanzen, während Substrate in gelöster Form nicht angegriffen werden (55). Hier greift ergänzend die Gallenfunktion ein. Galle wirkt als Emulgator für die nur an der Grenze einer Wasseremulsion arbeitende Lipase. Daneben stellt sie einen für die Lipase optimalen pH von 6,0 ein (7) und hat wie Ca^{++} und Mg^{++} -Ionen einen aktivitätssteigernden Effekt (17). Gallensalze im Duodenum lösen eine endogene dosisabhängige Stimulation der Pankreasenzymsekretion aus (89).

Aus diesen Gründen erscheint die physiologische Steuerung der Pankreasenzymsekretion und der Gallensekretion über identische Hormone und die gleichen

cholinergen Reize leicht verständlich (35).

Im Serum ist auch beim Gesunden eine basale Serumaktivität der Lipase nachweisbar (96,55).

Bei der Bestimmung nach Weber errechnet sich ein Normalbereich bei gesunden Probanden von 25-175 IU/ml (86).

DER WEG DER LIPASE INS SERUM

Lipase wird als Verdauungsenzym fast vollständig ins Pankreasgangsystem sezerniert, nur ein Bruchteil der synthetisierten Lipase gelangt ins Serum. Für den Weg der Lipase ins Serum werden seit Brink und Gülzow (14) drei mögliche Wege diskutiert.

1. Disseminierte Nekrosen von Acinuszellen

Auf diese Weise scheint ein kleiner Teil der Lipase ins Serum zu gelangen (115,23), aber selbst in den nekrotischen Zellen scheint die Lipase von deren Enzymsystem schnell inaktiviert zu werden (81) und ein Lipaseübertritt in großem Umfang scheint unwahrscheinlich.

2. Fehlerhafte Sekretionsrichtung:

Zwar erscheint diese Möglichkeit wegen des streng apikalen polaren morphologischen Aufbaus der Acinuszellen zum Gangbaum hin unwahrscheinlich (37), aber neuere Untersuchungen ergeben auch unter physiologischen Bedingungen einen Enzymübertritt auf diesem Wege in die Lymphbahn (115,79).

3. Lipaseübertritt vom Gangbaum aus:

Aus morphologischer Sicht scheint dieser Weg geeignet (20). Die kleinen initialen Sammelröhrchen, die sogenannten Isthmen, sind nur mit einem dünnen kubischen, zum Teil ganz platten, endothelartigen Epithel ausgekleidet (21,23).

Bei Katzen konnte gezeigt werden, daß Pankreassekret aus den kleinen Gängen ins Interstitium gelangen kann, auch wenn das Organ unter seinem maximalen

Sekretionsdruck liegt. Der hauptsätzliche Weg der Lipase ins Serum geht dabei über den Lymphweg (27). Papp fand bei seinen Untersuchungen in der Lymphe des Ductus thoracicus höhere Werte als im Serum (94).

Welcher Weg letztlich der entscheidende ist, konnte bis heute nicht geklärt werden, wenn auch vieles für einen Übertritt vom Gangsystem spricht (101).

Der vermehrte Übertritt von Lipase ins Serum könnte als eine Art Ventil bei einer wie auch immer getretenen Beeinträchtigung des Abflusses über das Gangsystem aufgefaßt werden.

Ein Anstieg der Serumlipase erfolgt, wie sich am Modell der ERCP darstellen läßt, äußerst rasch. Bereits wenige Minuten nach Injektion des Kontrastmittels in den Ductus pancreaticus sind maximale Serumlipasespiegel meßbar. Ein Untersuchungszeitraum von 1-2 Stunden müßte ausreichen, um die maximalen Serumlipasespiegel nach (oralen oder pharmakologischer) Stimulation zu erfassen (42,91,8).

PROVOKATIONSTEST

Für einen Anstieg der Pankreasenzyme im Serum über die Norm hinaus prägte Katsch (58) den Ausdruck "Fermententgleisung", wofür man heute besser "Enzymentgleisung" sagen würde.

Beinahe regelmäßig finden wir Lipaseanstiege im Serum bei akuten Pankreatiden (57,100,12). So fand Rick in einem Kollektiv mit akuter Pankreatitis einen 70 mal höheren Aktivitätsmittelwert der Serumlipase gegenüber einem Normalkollektiv (96,97).

Im Gegensatz zur akuten Pankreatitis ist die Serumlipase bei chronischen Pankreatiden und Pankreaskarzinomen oft nicht oder nur gering erhöht und da-

her für die Diagnostik dieser Erkrankungen nicht ausreichend.

Unter der Voraussetzung, daß ein Pankreaskarzinom oder chronische Pankreatitis mit einer Abflußhinderung im Gangsystem einhergehen würde, versuchte man durch Sekretionsreizung bei diesen Krankheitsbildern einen Enzymanstieg im Serum zu provozieren, ein Vorgehen, das als Provokationstest bzw. Evokationstest in die Literatur eingegangen ist. Die Wertigkeit dieser Provokationstests - eingesetzt wurden Cholinerga, Sekretin, Pankreozymin, Caerulein (6) - wird konträr beurteilt.

Einige Autoren (40,15,109,32,83,8) sehen im Provokationstest mit Sekretin und/oder Pankreozymin einen einfachen und aussagefähigen Test zur Erkennung insbesondere leichter Grade einer chronischen Pankreaserkrankung.

Die hohe Zahl falsch negativer und falsch positiver Ergebnisse mit dem Provokationstest, sowie die geringe Trennschärfe zu anderen Erkrankungen des Oberbauches haben zu einer zunehmend negativen Beurteilung geführt (122, 102,88,121). Teils wurde eine nur geringe Korrelation zum Pankreasfunktionstest angegeben (102).

Bei vergleichenden Untersuchungen (121,88) wurde nur eine relativ geringe Übereinstimmung mit dem Sekretin-Pankreozymin Funktionstest festgestellt.

Es fällt auf, daß pathologische Provokationstests häufiger bei leichten und mittleren Pankreasaaffektionen gefunden werden (102,15,40,8). Schwere chronische Pankreatiden mit einer stark herabgesetzten Pankreasfunktion reagieren auf Stimulation nicht mehr mit einem Anstieg der Serumlipase auf einen Provokationsreiz.

Gerade bei entzündlichen Begleitreaktionen des Pan-

kreas sind daher besonders häufig Serumlipaseanstiege nach Provokation zu erwarten, da hier nur relativ geringe funktionelle und morphologische Veränderungen der Bauchspeicheldrüse vorliegen.

So fand Burton (15) signifikante Serumlipaseanstiege in 15 von 32 Patienten mit Gallenwegserkrankungen (47%).

Wittgehöft (121) bestätigt die häufig signifikanten Serumlipaseanstiege bei Gallenwegs- und anderen Oberbaucherkrankungen. Er fand bei den Gallenwegserkrankten doppelt so hohe Anstiege der Serumlipase wie bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis.

Provokationstest zur Erfassung chronischer Pankreaserkrankungen

Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse des Provokationstests mit Sekretin-Pankreozymin.
Folgende Autoren schätzten den Test als überwiegend:

Burton (15)	1960	positiv
Sun and Shay (109)	1960	positiv
Fitzgerald (32)	1963	positiv
Goebell (40)	1969	positiv
Müller-Wieland (81)	1966	positiv
Woo and Shay (122)	1966	negativ
Olbermann (83)	1973	positiv
Bornschein (96)	1975	positiv
Wittgehöft (121)	1972	negativ
Krishen (68)	1965	negativ (Amylase)
Sommer (108)	1975	positiv
Otte (88)	1976/79	negativ
Schmidt (102)	1971	negativ
Schultis (106)	1973	positiv

STIMULATION DER EXOKRINEN PANKREASFUNKTION MIT DER TESTMAHLZEIT NACH LUNDH

Im Jahre 1962 stellte Lundh (72) einen neuen Test zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion vor. Er wandte eine physiologische Stimulation der Bauchspeicheldrüse mit einer standardisierten Testmahlzeit an, die er bereits 1958 (71) zur Nachuntersuchung der Verdauung Gastrektomierter benützt hatte.

Zur Beurteilung der Pankreasfunktion untersuchte er dabei die Höhe der Trypsinkonzentration im Duodenalsaft 1 Stunde nach Verabreichung der Testmahlzeit.

Diese wenig aufwendige Methode einer Pankreasfunktionsuntersuchung mit der standardisierten Testmahlzeit wurde von verschiedenen Autoren übernommen und mit anderen Untersuchungsmethoden wie dem Sekretin-Pankreozymin-Funktionstest verglichen (78,125,74,44).

Kayasseh (59) beschreibt den Lundh-Test als einfache ambulant durchzuführende Untersuchung der Bauchspeicheldrüse zur Diagnosestellung einer Pankreasinsuffizienz. Er bestimmte ebenfalls nur Trypsin, da sich nach verschiedenen Untersuchungen Trypsin, Chymotrypsin, Lipase und Amylase im Duodenum weitgehend parallel verhalten (72).

Patienten mit einer Pankreasinsuffizienz zeigten bei ihm im Lundh-Test gegenüber Vergleichspatienten ähnlich niedrigere Enzymwerte im Duodenum wie bei anderen Funktionstesten. Auch eine gute Reproduzierbarkeit der Testergebnisse konnte er mit seinen Untersuchungen feststellen (Korrelationskoeffizient $r_{xy}=0,66$).

In einer größer angelegten Studie mit 611 Tests fanden Kapp und Kayasseh (56) 3% falschpathologische und 2% falschnormale Ergebnisse mit dem Lundh-Test.

Dreiling (24) ermittelte mit dem Lundh-Test 5,2% falschpathologische und 5,2% falschnormale Ergebnisse. Er hält mit diesem Test eine Differenzierung zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom nicht für möglich.

Anishänslin (1) hat ebenfalls auf die gute Reproduzierbarkeit des Tests hingewiesen. Bei ihm beträgt der Korrelationskoeffizient $r_{xy}=0,79$.

Anishänslin (1), Cook (17) und Kayasseh zeigten, daß sich die Enzymwerte 120 und 180 Minuten nach Stimulation nicht mehr wesentlich voneinander unterscheiden, und somit bei dieser Untersuchungsmethode ein Untersuchungszeitraum von 120 Minuten völlig ausreicht.

Die klinische Wertigkeit des Lundh-Tests wurde in einer Reihe von Arbeiten diskutiert:

Lundh	1962 (72), 1965 (73)	Kayasseh	1971 (56)
Thayssen	1964 (110)	Levin	1972 (70)
Ventzke	1964 (113)	Anishänslin	1973 (1)
Hartley	1966 (46)	Motaleb	1973 (80)
Cook	1967 (17)	Zeitlin	1974 (124)

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß die Stimulation der Bauchspeicheldrüse mit der Testmahlzeit nach Lundh einen ausreichend hohen Reiz für die Funktionsdiagnostik des Pankreas anhand der Enzyme im Duodenalsaft darstellt.

Fiore (31) und Zieve (125) sehen im Lundh-Test sogar eine stärkere Stimulation des Pankreas als bei Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin.

Dagegen sprechen die Untersuchungsergebnisse der überwiegenden Mehrheit. Allein wegen der wenigen erfaßten Parameter liegt die Empfindlichkeit deut-

lich unter der des Pankreasfunktionstests mit Hilfe von Sekretin und CCK (85).

Bei der hier vorliegenden Untersuchung wurde der Lundh'sche Probetrunk als eine physiologische Stimulation mit einer standardisierten Testmahlzeit im Sinne des Provokationstests des Pankreas eingesetzt und das Verhalten der Serumlipase nach Stimulation von Gallen- und Pankreassekretion beobachtet.

Der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Serumspiegel von Amylase und Lipase wurde bislang kaum untersucht, auch nicht, ob sich eine standardisierte Reizmahlzeit zum Beispiel nach Lundh als physiologische Stimulation des Pankreas im Sinne eines Provokationstest eignet. Die physiologische Freisetzung von Sekretin und Pankreozymin aus der Duodenalschleimhaut und die Aktivierung cholinерger Reflexbögen läßt neben einer komplexen Reizung des Pankreas auch eine starke Stimulation des Gallensystems erwarten.

ZIEL DER ARBEIT

In Anbetracht der geschilderten anatomischen, funktionellen und pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Gallenwegen und Pankreas soll in der vorliegenden Arbeit das Verhalten der Serumlipase bei Gallenwegserkrankungen untersucht werden.

In der Literatur widersprechen sich die Angaben über das Verhalten der Serumlipase bei subakuten Erkrankungen im Gallenwegsbereich und nach Provokationstesten.

Dabei werden zum Teil Steinträger und Nicht-Steinträger unterschieden.

Diese Untersuchung sollte einerseits die basalen Serumspiegel bei Gallenwegserkrankungen mit und ohne Steinen, andererseits auch die Beeinflußbarkeit der Serumlipase bei diesen Patienten durch pharmakologische Stimulation des Pankreas mit Sekretin-Pankreozymin und durch eine physiologische orale Stimulation des Pankreas mit der Testmahlzeit nach Lundh überprüfen.

II. UNTERSUCHUNG ZUM VERHALTEN DER LIPASE

METHODEN:

a) PERSONEN

A. RETROSPEKTIVER TEIL DER ARBEIT: PATIENTEN AUS DEM KLINIKARCHIV

Unter den 4600 Patienten, die an der Medizinischen Universitätsklinik in München einem Pankreasfunktionstest mit Sekretin-Pankreozymin unterzogen wurden, fanden sich 230 Patienten mit operativ gesicherten Erkrankungen der Gallenwege. 36 der Patienten (15,5%) wiesen zusätzlich eine chronische Pankreatitis auf. Für unsere Untersuchung stellten wir folgende Kollektive zusammen.

- 1) Das NORMALE VERGLEICHSKOLLEKTIV (n=60) setzte sich aus zwei Subpopulationen zusammen. Die erste Gruppe bestand aus 35 Gesunden, die sich zur Erstellung von Normalwerten freiwillig einer Pankreasfunktionsprüfung unterzogen haben. Bei ihnen wurde die Serumlipase vor und 60 Minuten nach Stimulation der Pankreassekretion mit Sekretin-Pankreozymin bestimmt. Die zweite Gruppe bestand aus 25 Freiwilligen, bei denen die Serumlipase vor und nach Lundhscher Probemahlzeit gemessen wurde. In 15 Fällen wurde später zusätzlich ein Provokationstest mit Sekretin-Pankreozymin durchgeführt und dabei die Serumlipase vor, sowie 30, 60, 120, 180 Minuten nach Stimulation bestimmt.

2) PATIENTEN MIT CHOLELITHIASIS (n=75)

Es wurden nur Steinträger aufgenommen, bei denen die Diagnose im Anschluß an den Funktionstest operativ gesichert wurde. Das Kollektiv setzte sich aus 48 Frauen und 27 Männern (2:1) zusammen. Das Durchschnittsalter betrug

50 Jahre, (17-74 Jahre), das Durchschnittsgewicht 65 kg (42-93 kg).

Anzahl und Größe der Steine variierten erheblich. Eine chronische Pankreatitis war bei 3 Patienten belegt.

- 3) PATIENTEN MIT CHRONISCHER CHOLEZYSTITIS, (n=20) ohne Steinbefund bei einer im Anschluß an den Test durchgeführten Cholezystektomie.

Diese Gruppe umfaßte 20 Patienten. Sie wiesen ein Durchschnittsalter von 45 Jahren (27-73 Jahre) und ein Durchschnittsgewicht von 60 kg (49-80 kg) auf.

Neben der chronischen Cholezystitis besteht bei 6 Patienten eine chronische Pankreatitis (Frauen zu Männer 1:1).

- 4) PATIENTEN, DIE WEGEN CHOLELITHIASIS CHOLEZYSTEKTOMIERT worden waren und anschließend untersucht wurden (n=93).

In allen Fällen waren intraoperativ Gallensteine nachgewiesen worden. Die Geschlechtsverteilung betrug bei 70 Frauen und 23 Männern 3 zu 1 und deckte sich mit den Zahlen, die in der Literatur angegeben werden (13).

Der Altersdurchschnitt lag bei 52,5 Jahren (28-77 Jahre) und der Gewichtschnitt bei 63,5 kg (38-94 kg).

Bei 22 Patienten bestand daneben eine chronische Pankreatitis.

- 5) CHOLEZYSTEKTOMIERTE PATIENTEN, BEI DENEN INTRAOPERATIV KEINE STEINE GEFUNDEN WORDEN WAREN (n=42)

In diesem Kollektiv befanden sich 23 Frauen und 19 Männer, somit betrug hier die Geschlechtsverteilung 1:1. Die Patienten hatten ein Durchschnittsgewicht

von 62,5 kg (43-82 kg) und ein Durchschnittsalter von 47,5 (32-72) Jahren.

5 Patienten wiesen als Nebentbefund eine chronische Pankreatitis auf.

6) PATIENTEN MIT CHOLELITHIASIS, DIE VOR UND NACH CHOLEZYSTEKTOMIE UNTERSUCHT WURDEN (n=25)

Das Verhältnis der Geschlechter lag mit 16 Frauen und 9 Männern bei 2:1. Das mittlere Gewicht 62,5 kg (48-83 kg) veränderte sich bis zum zweiten Funktionstest kaum. Das Durchschnittsalter betrug beim ersten Test 48,2 Jahre (26-73 Jahre). Beim zweiten Test stieg es auf 50 Jahre. Der durchschnittliche Abstand beider Untersuchungen war 1,7 Jahre (5 Monate bis 7 Jahre).

B. KOLLEKTIVE DES EXPERIMENTELLEN TEILS DER ARBEIT

1) DAS VERGLEICHSKOLLEKTIV (n=25)

besteht aus den bereits erwähnten 25 freiwilligen Probanden bei denen die Serumlipase-Konzentration vor und nach der Stimulation mit der Lundh'schen Probemahlzeit gemessen wurde.

Bei 15 von ihnen wurde später auch ein Sekretin-Pankreozymin Provokationstest durchgeführt.

Die Probanden hatten ein Durchschnittsgewicht von 69 kg und ein Durchschnittsalter von 29 Jahren. Es beteiligten sich 15 Frauen und 10 Männer.

Erkrankungen im gastroenterologischen Bereich sowie Nierenerkrankungen waren bei diesen Probanden nicht bekannt.

2) PATIENTEN MIT CHOLELITHIASIS (n=23)

Wenige Tage vor Cholezystektomie, die in allen Fäl-

len die Cholelithiasis bestätigte, wurde bei 23 Gallensteinspatienten die Serumlipase-Konzentration vor und nach der Stimulation mit der Lundh'schen Testmahlzeit bestimmt.

Die Untersuchungen wurden in verschiedenen Münchener Kliniken durchgeführt.

b) TECHNIK

LIPASE IM SERUM

Die Bestimmung der Serumlipase erfolgte mit der an der Klinik eingeführten Mikromethode nach Weber (116). Serum wird dabei 4 Stunden mit einer Olivenölemulsion bei 37°C und bei pH 8,0 inkubiert. Die Olivenölemulsion ist mit Natrium benzoicum und Gummiarabicum stabilisiert. Gepuffert wird mit Trispuffer. Als Indikator fand eine Thymophtalein-Äthanolmischung Verwendung. Titriert wird mit einer 0,05n Natronlauge. Lipase spaltet aus dem zugesetzten Olivenöl freie Fettsäuren ab. Die Lipasekonzentration ist dem gegenüber einem Leerwert erhöhten Natriumlaugebedarf bei der Titration proportional. Wir verwenden die in der Originalarbeit angegebene Maßeinheit IU/ml.

PROVOKATIONSMETHODEN

1) PROBEMAHLZEIT NACH LUNDH

Lundh (107,72) gab eine definierte orale Probemahlzeit an, mit der er die Bauchspeicheldrüse auf physiologischem Wege zu stimulieren versuchte. Beim sogenannten Lundh-Test wird die Trypsinkonzentration im Duodenalsaft analysiert.

Wir verwandten die Lundh'sche Probemahlzeit als definierten physiologischen Reiz zur oralen Stimu-

lation der Bauchspeicheldrüse im Sinne eines Provokationsreizes und bestimmten die Lipasekonzentration im Serum vor, sowie 30,60,120 und 180 Minuten nach Verabreichung der Probemahlzeit.

Der Probetrunck besteht aus 18g Sojaöl, 15g Milchpulver, 45g Glucose und 15ml Himbeersirup. Dieses Gemisch wurde mit destilliertem Wasser auf 300ml aufgefüllt (97).

In Abweichung zur Originalarbeit, in der Lundh die Testmahlzeit vorstellt (72), wurden zusätzlich 20ml Olivenöl zugesetzt. Lundh konnte bei seinen Untersuchungen aus enzymmethodischen Gründen kein Olivenöl verwenden. Wir versprachen uns durch den Olivenölzusatz eine noch stärkere Stimulation des Pankreas.

Der Kaloriengehalt unserer Modifikation beträgt 700 kcal=2900 Joule. Die Stabilisierung der Emulsion erfolgte mit TWEEN 80. Das Konzentrat wurde unmittelbar vor dem Gebrauch mit einem Ultraschallgerät durchmischt.

Nach einer Nüchternperiode von 12 Stunden wurde zunächst Venenblut entnommen, dann die Testmahlzeit unter Beobachtung verabreicht; dabei wurde besonders darauf geachtet, daß das Getränk zügig (unter 5 Minuten) getrunken wurde.

Weitere Blutentnahmen zur Serumlipasebestimmung erfolgten nach 30,60,120 und 180 Minuten.

2) PROVOKATIONSTEST MIT SEKRETIN-PANKREOZYMIN (n=15)

Probanden wurde nach einer Nüchternperiode von 12 Stunden zur Bestimmung der basalen Serumlipase Blut entnommen. Dann wurde den liegenden Patienten unmittelbar nacheinander 1 Ivy-dog Einheit Cholezystokinin-Pankreozym (CCK) (GIH Research Unit, Karolinska Institutet, Stockholm Schweden) pro kg

Körpergewicht und eine Crick-Harper-Raper Einheit Sekretin (Boots, Nottingham England) rasch intravenös injiziert. Weitere Blutentnahmen führten wir nach 30, 60 und 120 Minuten zur Serumlipasebestimmung durch, die nach der angegebenen Methode nach Weber erfolgte.

3) SEKRETIN-PANKREOZYMIN PROVOKATIONSTEST

Der retrospektive Teil der Arbeit bezieht sich auf Pankreasfunktionsprüfungen mit dem Sekretin-Pankreozymin-Test in der Modifikation nach Otte et al. (1973).

Dabei wurde eine doppelläufige Dreilling-Sonde unter Röntgenkontrolle so in das Duodenum eingeführt, daß die Sondenspitze in Höhe des Treitzschen Bandes lag. Die beiden Sondenanteile ermöglichten die getrennte Gewinnung von Magen- und Duodenalsaft, die Absaugung erfolgte mit einer Membransaugpumpe bei einem Unterdruck von 400mm Wassersäule.

Sobald das Duodenalsekret klar und alkalisch war, wurden 1E (Ivy-dog-unit) pro kg Körpergewicht CCK und 1E (Crick-Harper-Raper unit) pro kg Körpergewicht Sekretin unmittelbar nacheinander iv. injiziert (Sekretin-Pankreozymin-Test).

Anschließend wurde der Duodenalsaft quantitativ in drei Fraktionen von je 20 Minuten Dauer in eisgekühlte Vorlagen gesammelt.

In den einzelnen Duodenalsaftproben wurde bestimmt:

1. Volumen (ml/20min)
2. Bicarbonatkonzentration (mval/l)
3. Bilirubinkonzentration (mg%)
4. Amylasekonzentration (g abgebaute Stärke/mg)
5. Lipasekonzentration (IE/ml) modifiziert nach Weber (116).. Folgende Methodik dieser ursprüng-

lich für das Serum angegebenen Methodik wurde vorgenommen: Der Duodenalsaft wurde 1:500 verdünnt. Um Lipase optimal zu aktivieren, wurden zu 0,1 Ansatz 0,1ml 0,46 mol Natriumchloratlösung zugesetzt. Die Inkubationszeit betrug 2 Stunden bei 37°C.

6. Trypsinkonzentration (IE/ml)

Durch Multiplikation der Konzentration mit der dazugehörigen Saftvolumina errechnen sich die verschiedenen Gesamtmengen pro Zeit.

Zur Bestimmung der Lipase im Serum wurde vor der Untersuchung, sowie 60 Minuten später Venenblut entnommen.

Die Bestimmung der Lipasekonzentration im Serum erfolgte ebenfalls nach der auch von uns angewandten Methode nach Weber (86).

Für die LIPASE IM DUODENALSAFT nach Sekretin-Pankreozyminreiz ergaben sich folgende Normalwerte:

20 min	$\bar{x}$	120 KU
	Normalbereich	55-237 KU
40 min	$\bar{x}$	158 KU
	Normalbereich	71-312 KU
60 min	$\bar{x}$	184 KU
	Normalbereich	79-387 KU

c) STATISTIK

Neben den Mittelwerten und der Standardabweichungen (SD) wurde zum Vergleich der Kollektive der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben eingesetzt (112,2).

Als signifikant wurden Werte angesehen, die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% außerhalb des Vertrauensbereich lagen.

Daneben wurde für die einzelne Fragestellung die lineare Regression berechnet (112).

Bei gleichen Rangsummen im Wilcoxon-Test wurde die Korrektur nach Lienert durchgeführt.

Bei den vor und nach Cholezystektomie untersuchten Patienten wandten wir den Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben an.

A. ERGEBNISSE DES RETROSPEKTIVEN TEILS DER ARBEIT

I. VERHALTEN DER SERUMLIPASE BEI GALLENWEGSERKRANKUNGEN:

B A S A L

1. NORMALKOLLEKTIV

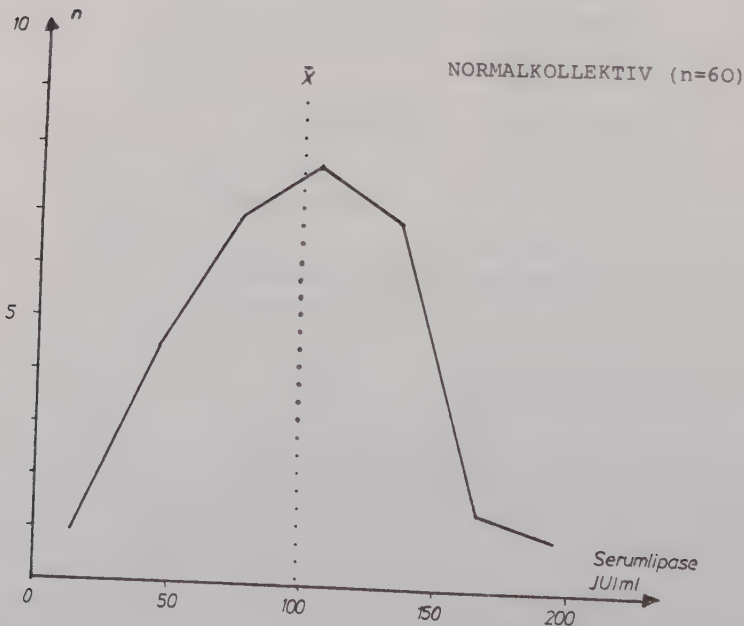
Im Vergleichskollektiv fand sich eine mittlere basale Serumlipasekonzentration von 97 IU/ml.

Die unter der Annahme einer Normalverteilung berechnete Standardabweichung betrug 41,7 IU/ml.

Daraus errechnete sich ein Normalbereich ($\bar{x} \pm 2D$) von 13,6 IU/ml bis 180,4 IU/ml.

Dieser Normalbereich ist mit dem von Otte an einem anderen Kollektiv gefundenen nahezu identisch (86).

Die beobachteten Werte lagen zwischen 21 IU/ml und 189 IU/ml. Somit erreicht 1 Wert die obere Grenze des Normalbereichs.



2. PATIENTEN MIT CHOLELITHIASIS (n=75)

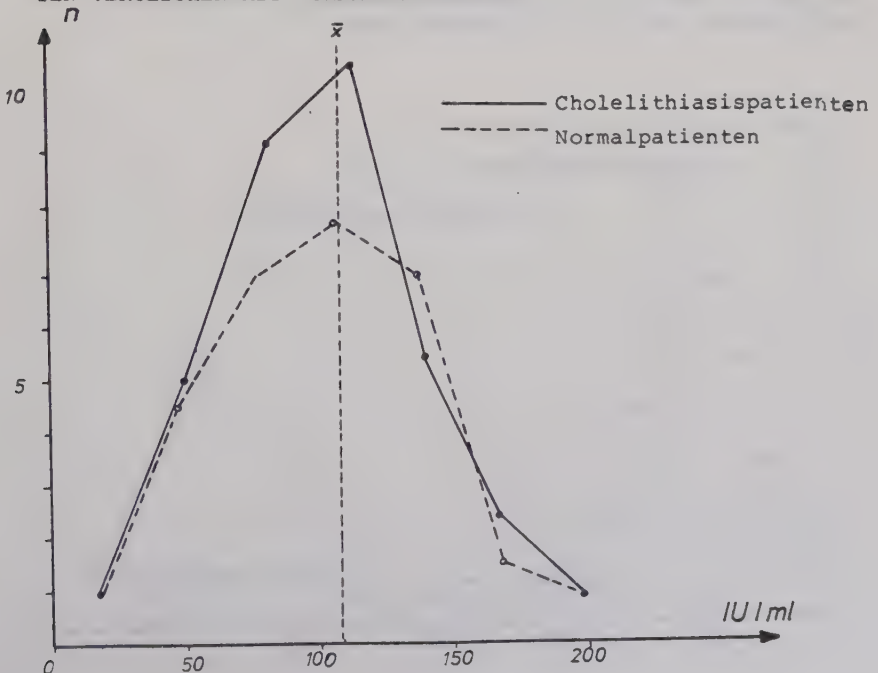
Der basale Serumspiegel der Lipase liegt in dieser Gruppe mit 75 Patienten im Mittel bei 116,7 IU/ml. Die Werte verteilen sich dabei zwischen 37 IU/ml und 573 IU/ml.

Serumlipasewerte über dem errechneten Normbereich finden sich in 5 Fällen (208, 208, 240, 302, 573 IU/ml) = 6,6%.

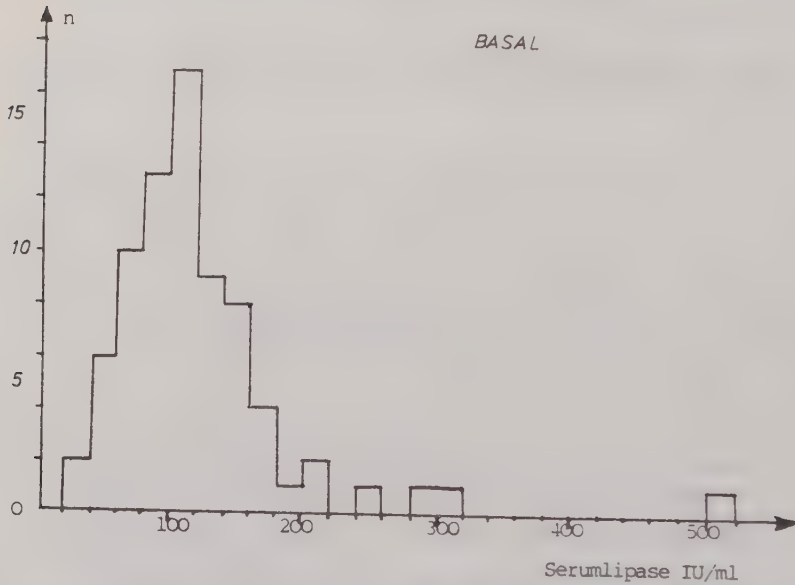
Bei 3 Patienten bestand als Zweiterkrankung eine chronische Pankreatitis. Die basale Serumlipase liegt bei diesen Patienten im mittleren Normalbereich ($\bar{x}=104$ IU/ml).

Gemessen an der Bilirubinausscheidung in das Duodenum nach Injektion von CCK und Sekretin liegt bei 30 der 75 Patienten (40%) eine gestörte Funktion der Gallenblase vor.

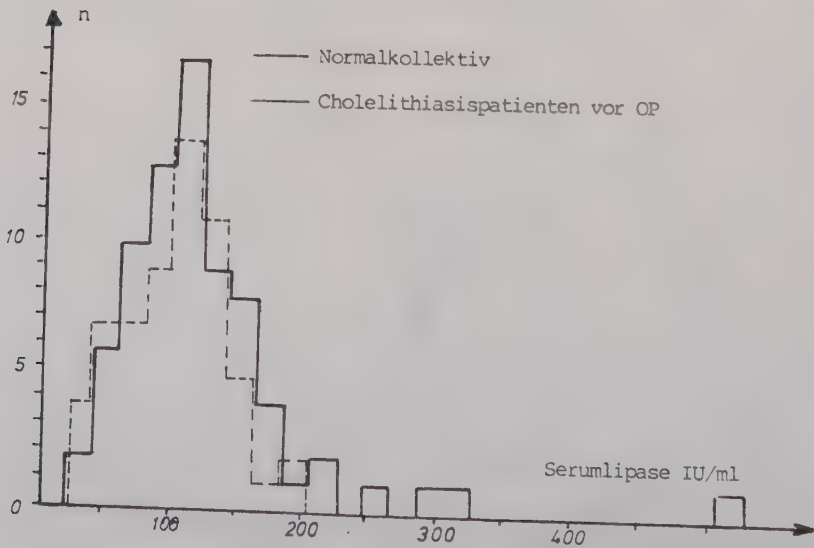
VERTEILUNG DER SERUMLIPASE BEI CHOLELITHIASISPATIENTEN VERGlichen MIT NORMALPATIENTEN



Cholelithiasispatienten vor Cholezystektomie



Vergleich der basalen Serumlipase bei Patienten mit Cholelithiasis vor Cholezystektomie mit dem Vergleichskollektiv



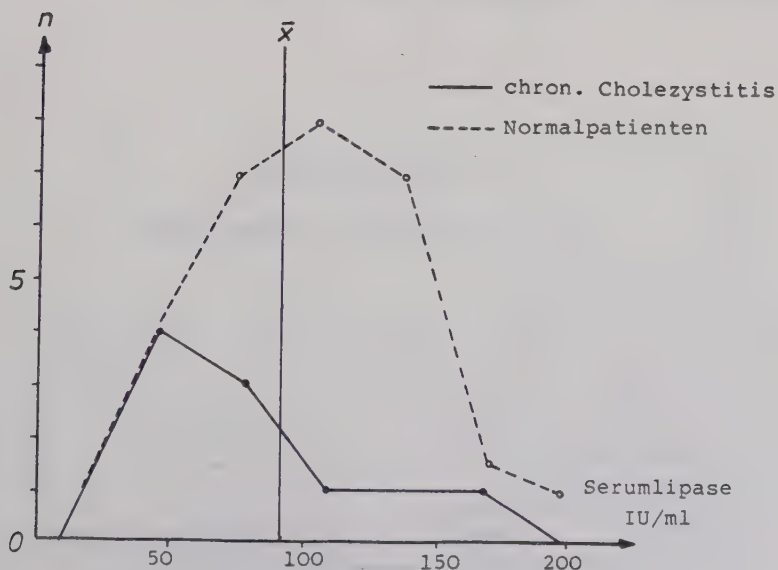
3. PATIENTEN MIT CHRONISCHER CHOLEZYSTITIS,

bei denen während der anschließend durchgeführten Cholezystektomie kein Steinbefund nachgewiesen wurde ($n=20$).

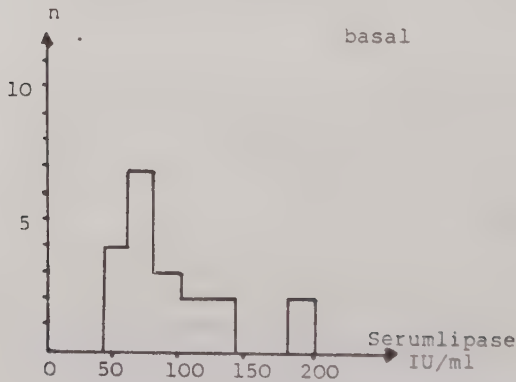
Der Mittelwert der Serumlipase liegt basal bei 89,9 IU/ml. In dieser Gruppe verteilen sich die Serumlipasewerte zwischen 52 IU/ml und 188 IU/ml. Lipasewerte, die basal über dem Normbereich lagen, traten in dieser Gruppe nicht auf.

Bei 7 Patienten lag gleichzeitig eine chronische Pankreatitis vor. Ihre Serumlipasewerte fallen mit einem Mittel von 65,6 IU/ml und einer Verteilung zwischen 42 IU/ml und 104 IU/ml nicht auf. Sie liegen niedriger als im Gesamtkollektiv und bewegen sich im unteren Normbereich.

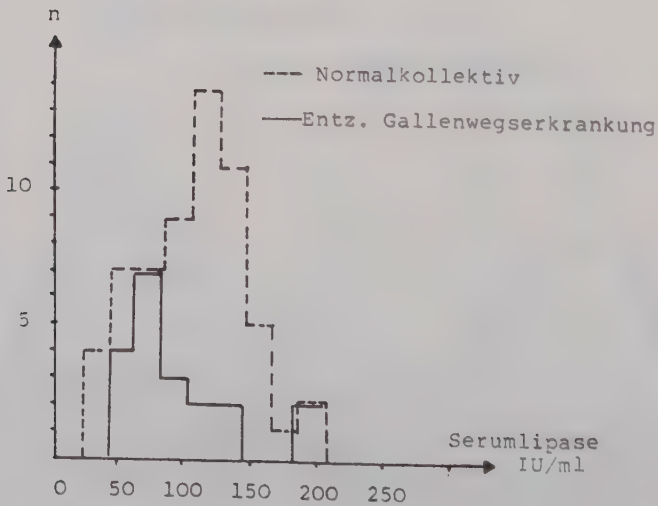
Vergleich der Verteilung der Serumlipase bei Patienten mit chron. Cholezystitis und Normalpatienten



Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege ohne Steinbefund bei der folgenden Cholezystektomie (basal)



Vergleich der basalen Serumlipasewerte der Patienten mit einer entzündlichen Erkrankung der Gallenwege mit Normalpatienten (basal)



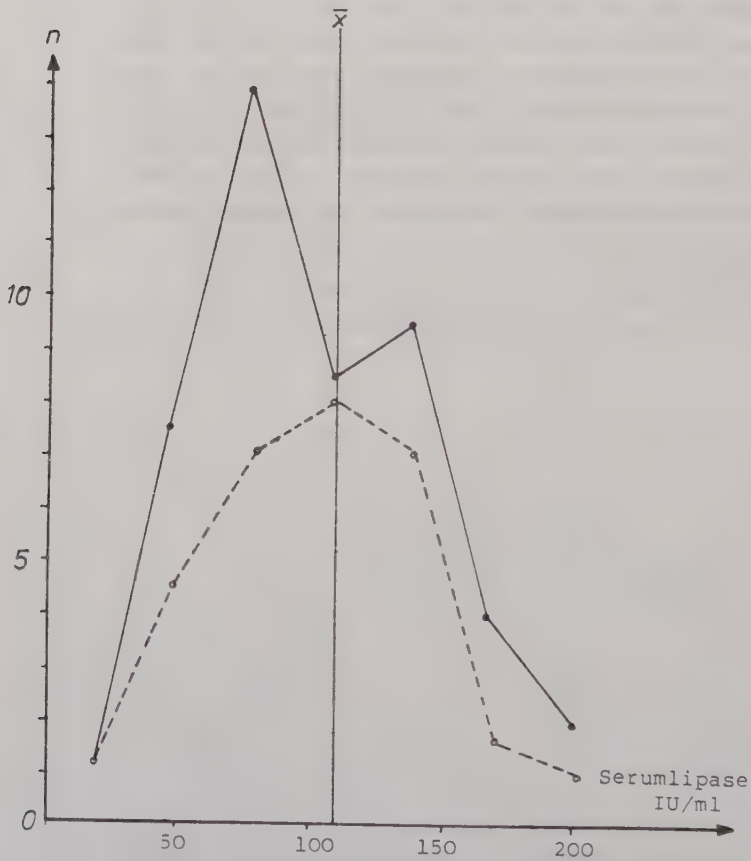
4. VOR PANKREASFUNKTIONSTEST WEGEN CHOLELITHIASIS CHOLEZYSTEKTOMIERTE PATIENTEN (n=93)

Die 93 Patienten haben eine durchschnittliche Serumlipase von 110,2 IU/ml. Die beobachteten Werte liegen zwischen 42 IU/ml und 740 IU/ml. Über dem Normalbereich liegen nur 4 Werte, was 43% entspricht (208 IU/ml, 208 IU/ml, 417 IU/ml, 740 IU/ml).

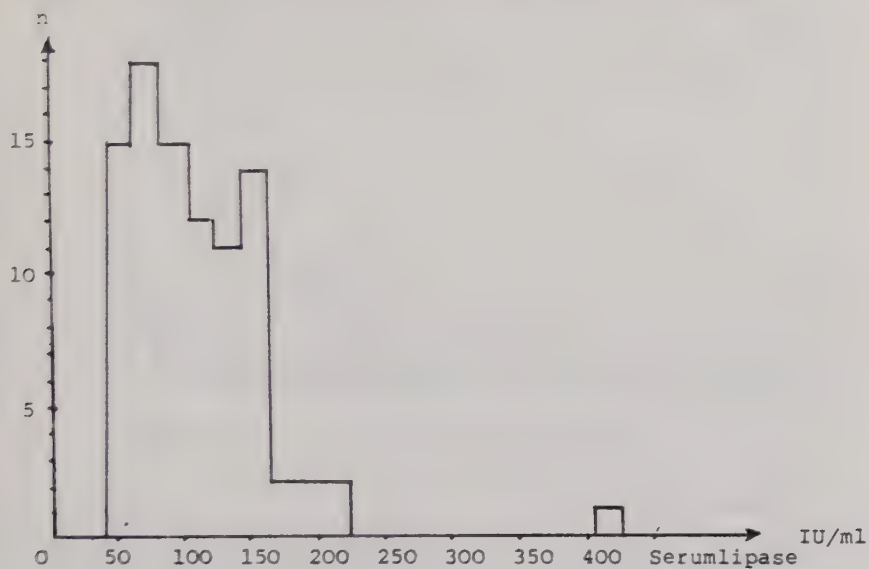
Bei 20 Patienten bestand als Nebefund eine chronische Pankreatitis. Diese Patienten hatten eine durchschnittliche Serumlipase von 141,6 IU/ml. Klammert man einen einzelnen Patienten aus, der klinisch und labordiagnostisch einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis mit einer Serumlipase von 740 IU/ml aufwies, so liegt der Mittelwert in dieser Gruppe bei 110,1 IU/ml. Dieser Wert ist mit dem des Gesamtkollektives nahezu identisch. Die basalen Serumspiegel dieser Untergruppe fallen also ebenfalls nicht auf.

VERGLEICH DER VERTEILUNG DER BASALEN SERUMLIPASEWERTE
BEI PATIENTEN NACH CHOLEZYSTEKTOMIE WEGEN CHOLELITHIASIS
UND NORMALPATIENTEN

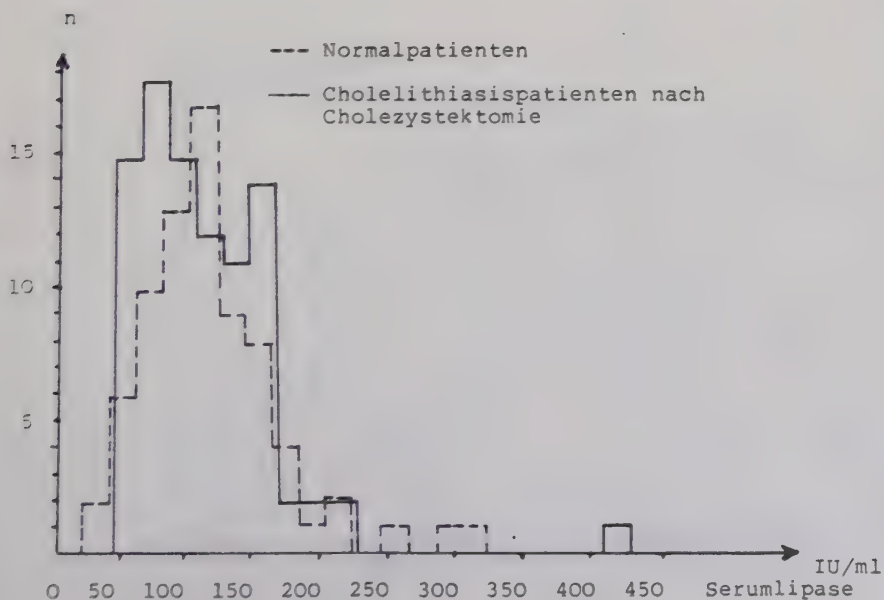
—— Patienten nach Cholezystektomie wegen Cholelithiasis
----- Normalpatienten



Patienten nach Cholezystektomie wegen Cholelithiasis
(basal)



Vergleich der Serumlipase bei Patienten nach Cholezystektomie wegen Cholelithiasis und Vergleichspatienten (basal)



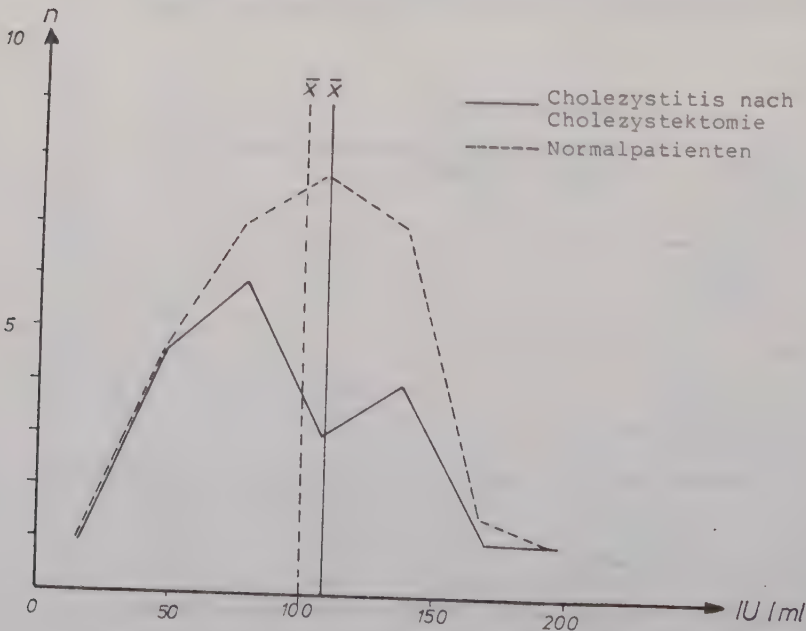
5. PATIENTEN, DIE UNTER DEM BILD EINER CHOLEZYSTITIS CHOLEZYSTEKTOMIERT WURDEN UND BEI DENEN INTRAOPERATIV KEIN STEINBEFUND ERHOSEN WORDEN WAR (n=42).

Die 42 Patienten haben einen basalen Mittelwert der Lipase von 112,5 IU/ml im Serum. Die Werte verteilen sich zwischen 52 IU/ml und 229 IU/ml. Über der Norm liegende Serumlipasewerte sehen wir in 2 Fällen (4%) (208 IU/ml, 229 IU/ml).

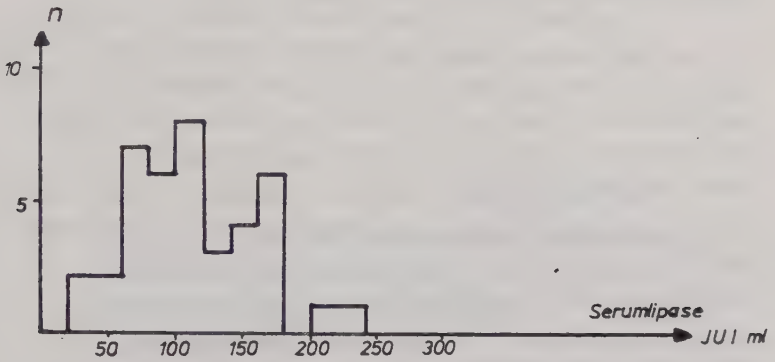
Bei 5 Patienten lag eine chronische Pankreatitis vor. Hier betrug die durchschnittliche Serumlipase 101,8 IU/ml. Dabei fanden wir basal keine über dem Normbereich liegenden Werte.

Gemessen an der Bilirubinausscheidung ins Duodenum lag bei 12 der 20 Patienten (60%) eine gestörte Gallenblasenfunktion vor.

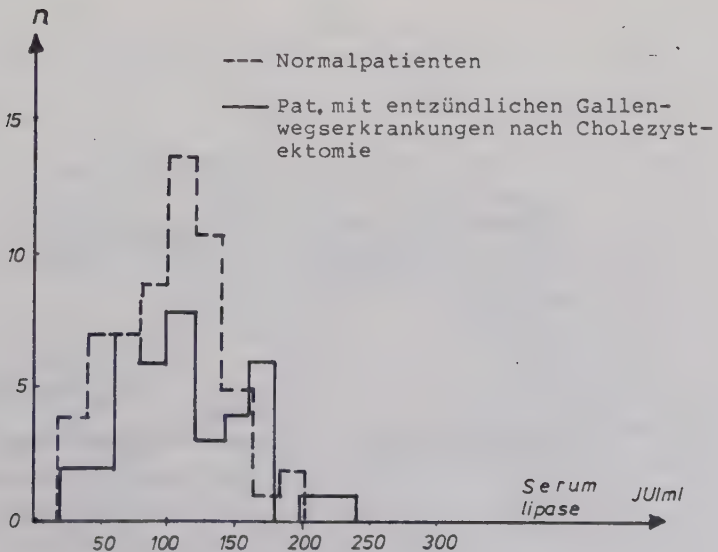
Vergleich der Verteilung der Serumlipase der nach Cholezystektomie untersuchten Patienten mit entzündlichen Gallenwegserkrankungen und Normalpatienten



Patienten mit entzündlichen Gallenwegserkrankungen
nach Cholezystektomie basal



Vergleich der basalen Serumlipase von Patienten mit
entzündlichen Gallenwegserkrankungen und Normalpatienten

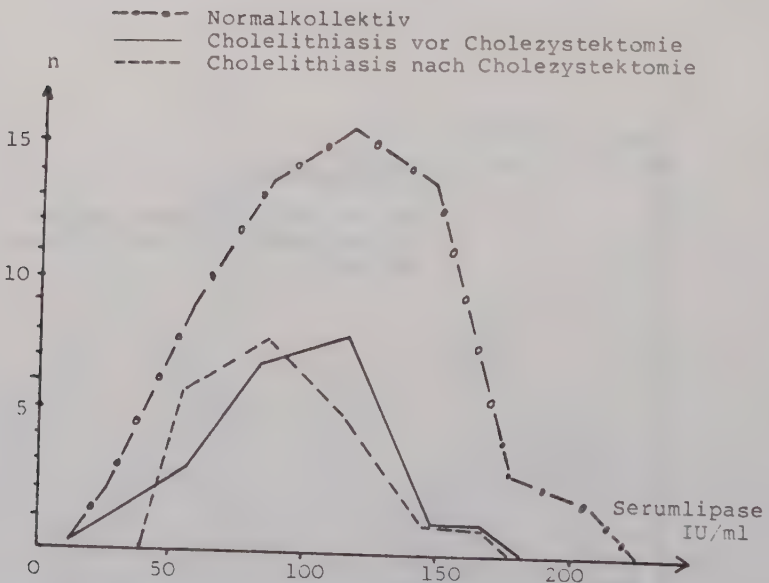


6. PATIENTEN MIT CHOLEZYSTOLITHIASIS, DIE VOR UND NACH CHOLEZYSTEKTOMIE UNTERSUCHT WURDEN (n=25)

Vor der Operation finden wir eine durchschnittliche basale Serumlipase von 95,7 IU/ml. Die Werte verteilen sich bei diesen Patienten zwischen 32 IU/ml und 188 IU/ml. Keiner der Serumlipasewerte liegt über dem Normbereich.

Nach Cholezystektomie beträgt die basale Serumlipase im Durchschnitt 84,9 IU/ml. Hier liegen die Serumlipasewerte zwischen 52 IU/ml und 136 IU/ml. Auch hier sehen wir keinen Serumlipasewert außerhalb des Normbereiches.

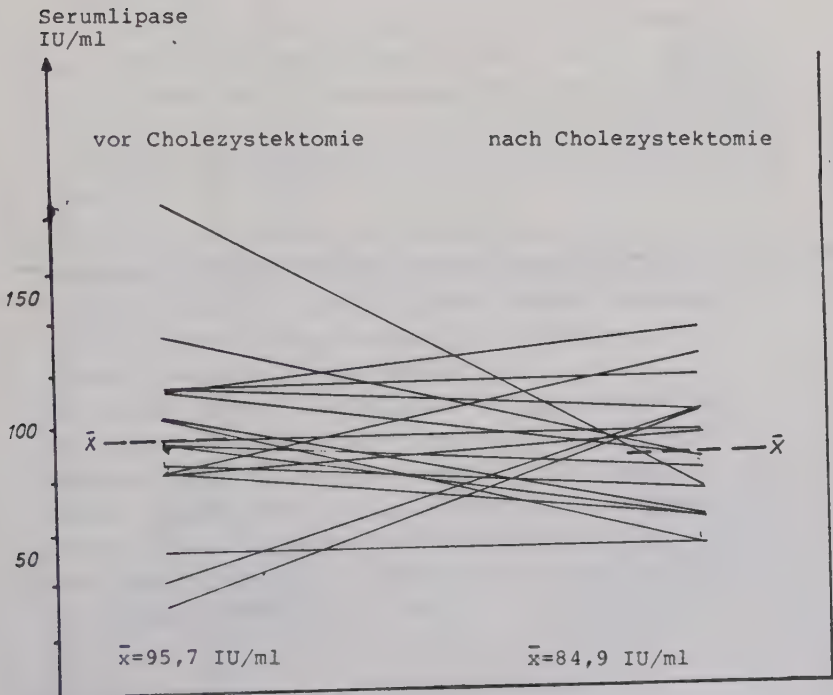
Cholelithiasispatienten vor und nach Cholezystektomie verglichen mit dem Normalkollektiv (basal)



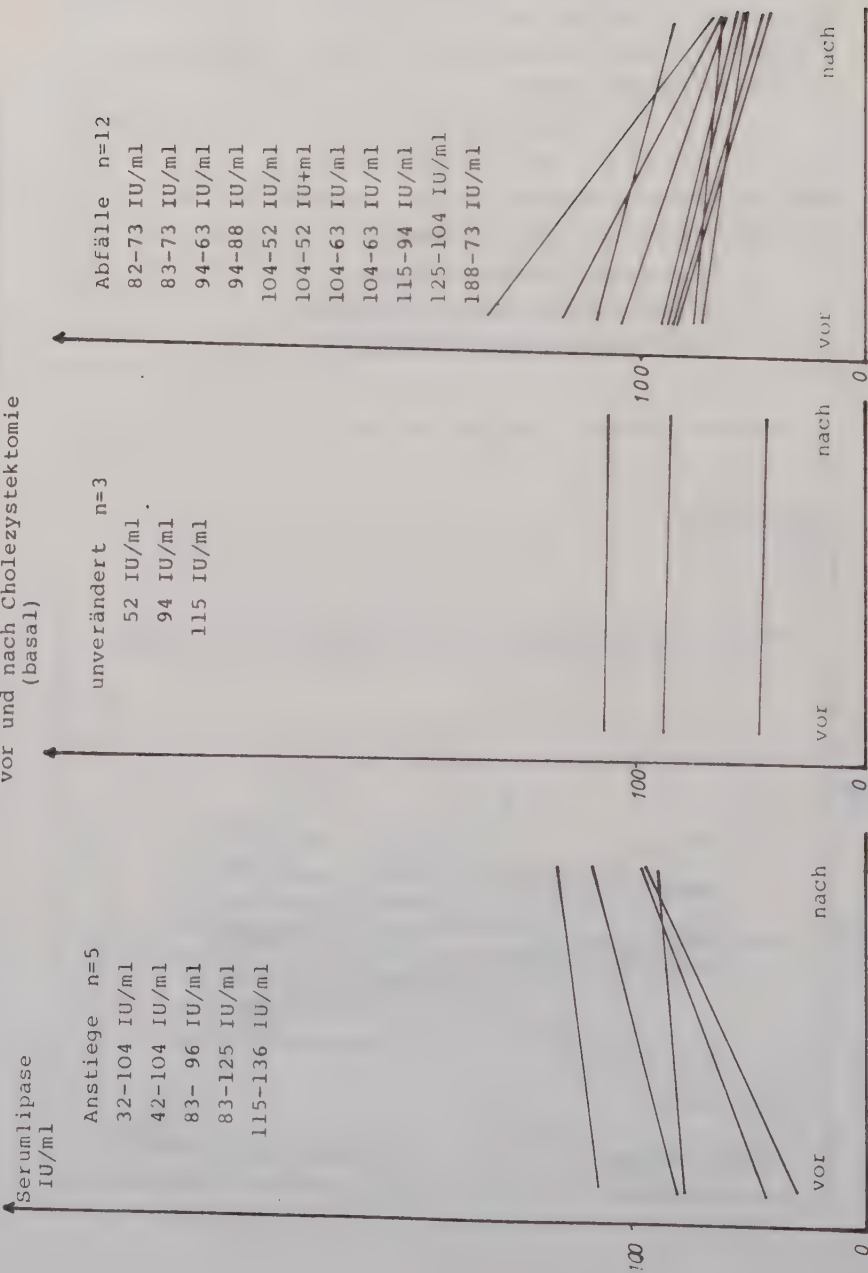
Vergleich der basalen Serumlipase bei Patienten,
die vor und nach Cholezystektomie wegen Cholelithiasis
untersucht wurden (n=21)

Nach der Cholezystektomie wurden gegenüber den Se-
rumlipasewerten vor der Cholezystektomie beobachtet:

- 5 Anstiege der Serumlipase
- 3 unveränderte Serumlipasewerte
- 12 Abfälle der Serumlipase



Beobachtung zum individuellen Verhalten der Serumlipase bei Cholelithiasispatienten vor und nach Cholezystektomie (basal)



7. VERGLEICH DER ERGEBNISSE DER BASALEN SERUMLIPASE IN DEN VERSCHIEDENEN KOLLEKTIVEN

Gegenüber dem Vergleichskollektiv ($n=60$), das eine mittlere basale Serumlipase von 97 IU/ml aufweist, liegen die Cholelithiasispatienten vor Cholezystektomie ($n=75$) mit 116 IU/ml, die nach Cholezystektomie untersuchten Cholelithiasispatienten ($n=93$) mit 110 IU/ml und die Patienten mit einer entzündlichen Gallenwegserkrankung, die nach Cholezystektomie untersucht wurden ($n=42$), mit 112 IU/ml in ihrer durchschnittlichen basalen Serumlipase höher.

Nur das Kollektiv mit den Patienten, die bei einer entzündlichen Gallenwegserkrankung vor Cholezystektomie untersucht wurden ($n=20$), liegt mit seiner mittleren basalen Serumlipase unter dem Wert des Vergleichskollektives.

Die 4 Gruppen weisen aber in ihren Serumlipasewerten eine sehr breite Überschneidung auf; so ist nur der Serumlipaseunterschied zwischen Cholelithiasispatienten, die vor Cholezystektomie untersucht wurden, und dem Vergleichskollektiv statistisch signifikant ($p \leq 0,5$).

Die großen Kollektive der vor Cholezystektomie getesteten Cholelithiasispatienten ($n=75$) und der nach Cholezystektomie getesteten Cholelithiasispatienten ($n=93$) unterscheiden sich in ihrer basalen Serumlipase signifikant ($p \leq 0,5$).

Der Trend, daß die Serumlipase vor Cholezystektomie bei Cholelithiasis höher liegt als nach Cholezystektomie setzt sich in der wesentlich kleineren Gruppe mit Patienten die vor und nach Cholezystektomie untersucht wurde ($n=21$) fort. Wohl bedingt durch die kleinere Fallzahl ist hier der Unterschied der Serumlipase nicht signifikant.

Besonders auffallend ist, daß sich das Kollektiv der Cholelithiasis mit einer deutlich höheren mittleren Serumlipase (116 IU/ml) von den vor Cholezystektomie untersuchten Patienten mit einer entzündlichen Gallenwegserkrankung abhebt (90 IU/ml). Der Unterschied der Serumlipasewerte ist signifikant ($p \leq 0,5$).

Dagegen liegen die Mittelwerte der beiden Kollektive nach Cholezystektomie dicht beieinander.

Die basale Serumlipase der in den verschiedenen Kollektiven vorkommenden Patienten mit chronischer Pankreatitis liegt relativ niedrig.

II. VERHALTEN DER SERUMLIPASE:

60 MINUTEN NACH STIMULATION MIT SEKRETIN-PANKREOZYMIN

1. VERGLEICHSKOLLEKTIV (n=50)

Bei gesunden Probanden stieg die Serumlipase im Mittel von basal 97,9 IU/ml auf 109,4 IU/ml 60 Minuten nach i.v. Injektion von Sekretin-Pankreozymin an. Die Werte verteilen sich zwischen 32 IU/ml und 189 IU/ml.

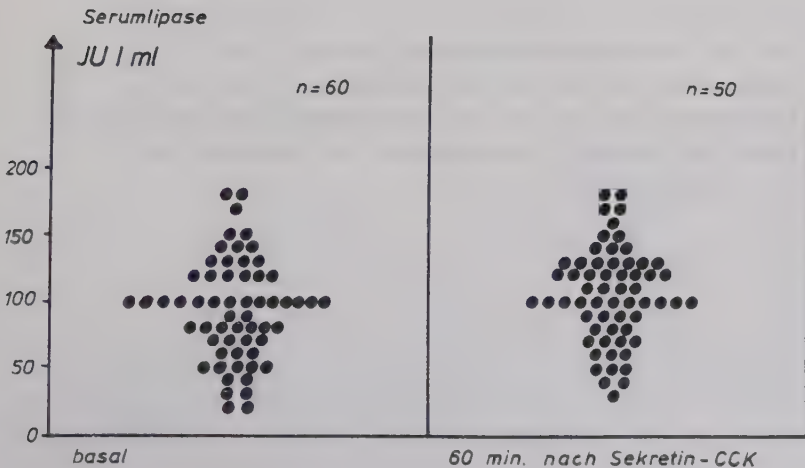
Legt man eine annähernd normale Verteilung der Werte zugrunde, ergibt sich eine Standardabweichung (SD) von 36,9 in diesem Kollektiv. Es errechnet sich ein Normalbereich ($\bar{x} \pm 2 \text{ SD}$) der Serumlipase nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin von 35,6 IU/ml bis 183,2 IU/ml.

Zwei Patienten erreichten die obere Normgrenze.

SERUMLIPASE	$\bar{x}$	SD
BASAL	97,9 IU/ml	41,7
60 MINUTEN	109,4 IU/ml	36,9

Der berechnete Normalbereich ($\bar{x} \pm 2 \text{ SD}$) beträgt 35,6 IU/ml bis 183,2 IU/ml.

NORMALKOLLEKTIV



2. PATIENTEN MIT CHOLELITHIASIS VOR DER CHOLEZYSTECTOMIE (n=71)

Der Mittelwert der Serumlipase steigt in diesem Kollektiv von basal 116,7 IU/ml um 83% auf 214,5 IU/ml an. Die Werte verteilen sich zwischen 43 IU/ml und 983 IU/ml. Der errechnete Mittelwert befindet sich außerhalb des aus den basalen Serumlipasewerten im Vergleichskollektiv errechneten 2 SD-Bereiches. Serumlipaseanstiege über diesen Normalbereich hinaus sehen wir in 24 Fällen. Anstiege über den Normalbereich hinaus treten damit in 34% der Fälle auf.

MITTELWERTE	IU/ml	
BASAL	116,7	
60 MIN NACH S-CCK	214,5	
ANSTIEG	97	83%

Bei den 3 Patienten mit einer chronischen Pankreatitis finden wir eine mittlere Serumlipase, die von basal 104 IU/ml auf 163 IU/ml 60 Minuten nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin um 63% ansteigt. Einen geringen Anstieg über den 2 SD-Bereich sieht man bei einem der 3 Patienten (219 IU/ml).

Wir sehen bei 24 Patienten (34%) Serumlipasewerte, die über dem Normalbereich liegen. 6 von ihnen wiesen eine erhöhte basale Serumlipase auf. Bei 18 Patienten (25%) steigt die Serumlipase nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin von normale auf pathologische Werte an.

PROVOKATIONSTEST BEI PATIENTEN MIT CHOLELITHIASIS

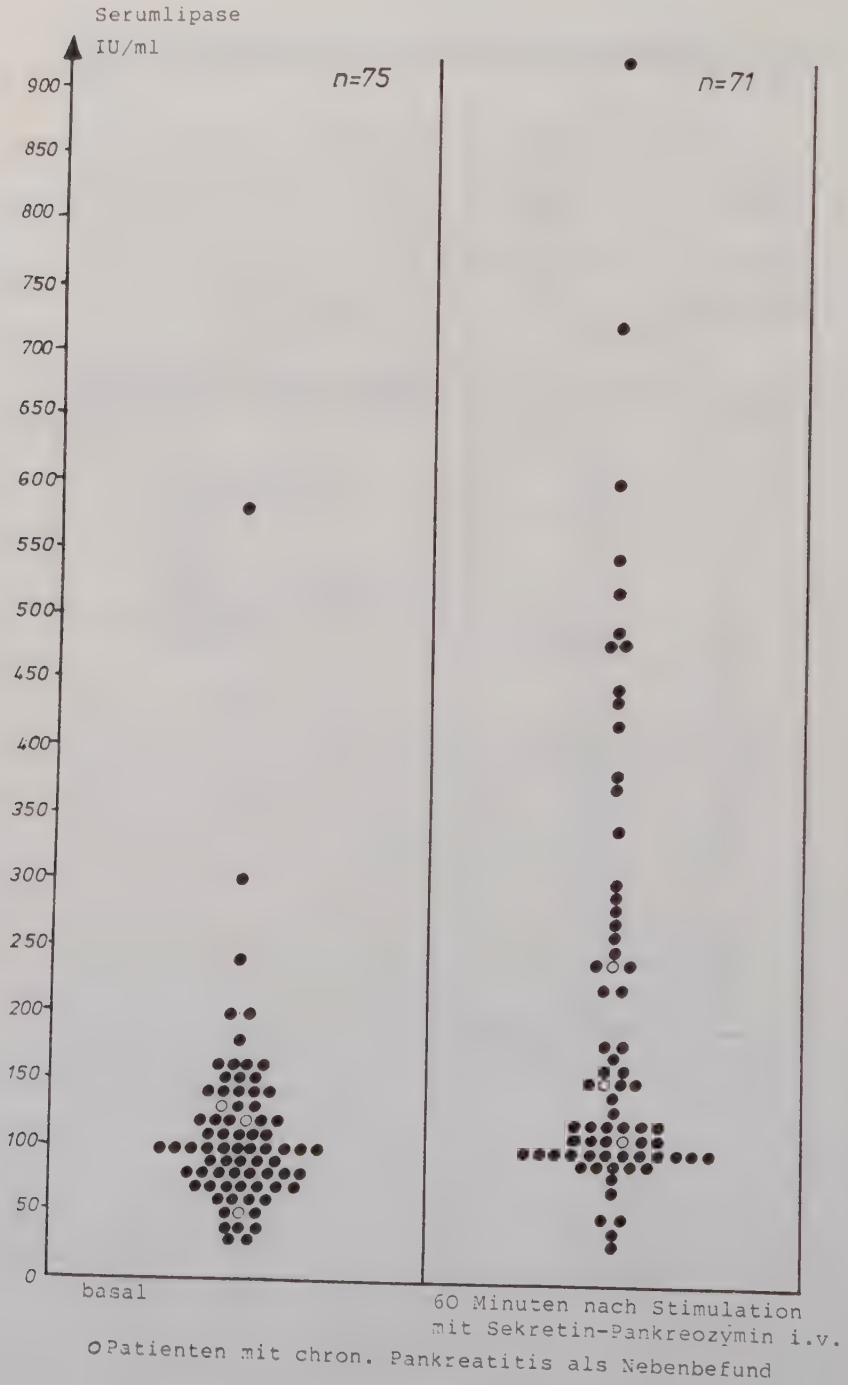
(n=71)

n=71		n		n	
NORMAL	- NORMAL	/	/	47	66%
NORMAL	- PATHOLOGISCH	18	25%	24	34%
PATHOLOGISCH	- PATHOLOGISCH	6	9%		

NORMAL - PATHOLOGISCH		
167	-	292 IU/ml
167	-	281
167	-	240
156	-	375
73	-	365
156	-	271
125	-	531
135	-	448
37	-	250
145	-	428
146	-	469
146	-	604
156	-	552
73	-	469
188	-	240
52	-	417
135	-	211
53	-	219

PATHOLOGISCH - PATHOLOGISCH		
240	-	240 IU/ml
208	-	302
302	-	938
573	-	729
427	-	427
208	-	208

Patienten mit Cholelithiasis vor Cholezystektomie



3. PATIENTEN MIT CHRONISCHER CHOLEZYSTITIS, BEI DENEN EINE ANSCHLIESSENDE CHOLEZYSTEKTOMIE KEINEN STEIN-BEFUND ERBRACHTTE.

60 Minuten nach i.v. Stimulation des Pankreas mit Sekretin-Pankreozymin (n=18).

Wir finden einen Anstieg des Mittelwertes der Serumlipase von basal 89,9 IU/ml auf 107,6 IU/ml 60 Minuten nach Stimulation der Bauchspeicheldrüse mit Sekretin-Pankreozymin i.v.. Der Anstieg beträgt 19,7%. Nach der Stimulation verteilen sich die Werte zwischen 52 IU/ml und 250 IU/ml.

MITTELWERTE	IU/ml
BASAL	89,9
60 MIN NACH S-CCK	107,6
ANSTIEG	17 16%

Einen geringen Anstieg über den Normbereich sehen wir in 2 Fällen. (229 IU/ml, 250 IU/ml) = 11%

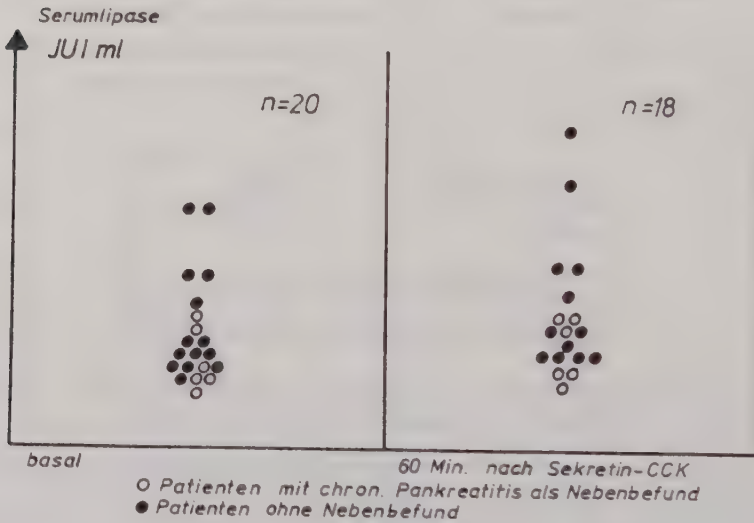
Bei den 7 Patienten mit chronischer Pankreatitis steigt der Durchschnitt der Serumlipase von basal 65,6 IU/ml auf 78,8 IU/ml an.

Wir finden hier in keinem Fall einen Anstieg der Serumlipase über den Normbereich hinaus.

NORMAL - PATHOLOGISCH		
186	-	229 IU/ml
188	-	250 IU/ml

n=18		n	%	n	%
NORMAL	- NORMAL	/	/	16	89%
NORMAL	- PATHOLOGISCH	2	11	] 2	11%
PATHOLOGISCH	- PATHOLOGISCH	0	0		

GALLENPATIENTEN OHNE STEINBEFUND BEI FOLGENDER CHOLECYSTEKTOMIE



4. PATIENTEN, DIE WEGEN CHOLELITHIASIS VOR DEM PANKREAS-
ASFUNKTIONSTEST CHOLEZYSTEKTOMIERT WORDEN WAREN
 60 Minuten nach i.v. Injektion von Sekretin-Pankreo-
 zymin (n=92)

Der Mittelwert der Serumlipase steigt in dieser Pa-
 tientengruppe von basal 110,2 IU/ml auf 177,4 IU/ml
 nach i.v. Injektion von Sekretin-Pankreozymin an.
 Die Werte verteilen sich nach der Stimulation zw-
 ischen 32 IU/ml und 917 IU/ml.

<u>MITTELWERTE DER SERUMLIPASE</u>		
	IU/ml	
BASAL	110,2	
60 MIN NACH S-CCK	177,4	
ANSTIEG	67,2	61%

Nachdem bereits basal 5 Patienten eine über dem Norm-
 bereich liegende Serumlipase aufwiesen, stieg die-
 se bei 18 (20%) der Patienten nach Stimulation mit
 Sekretin-Pankreozymin über den Normbereich an.

Insgesamt sehen wir in 23 Fällen (25%) erhöhte Se-
 rumlipasewerte.

n=92		n	%	n	%
NORMAL	- NORMAL	/	/	69	75
NORMAL	- PATHOLOGISCH	18	20	23	25
PATHOLOGISCH	- PATHOLOGISCH	5	5		

PATHOLOGISCH - PATHOLOGISCH (n=5)		
IU/ml		IU/ml
417	-	479
208	-	219
208	-	229
198	-	198
740	-	917

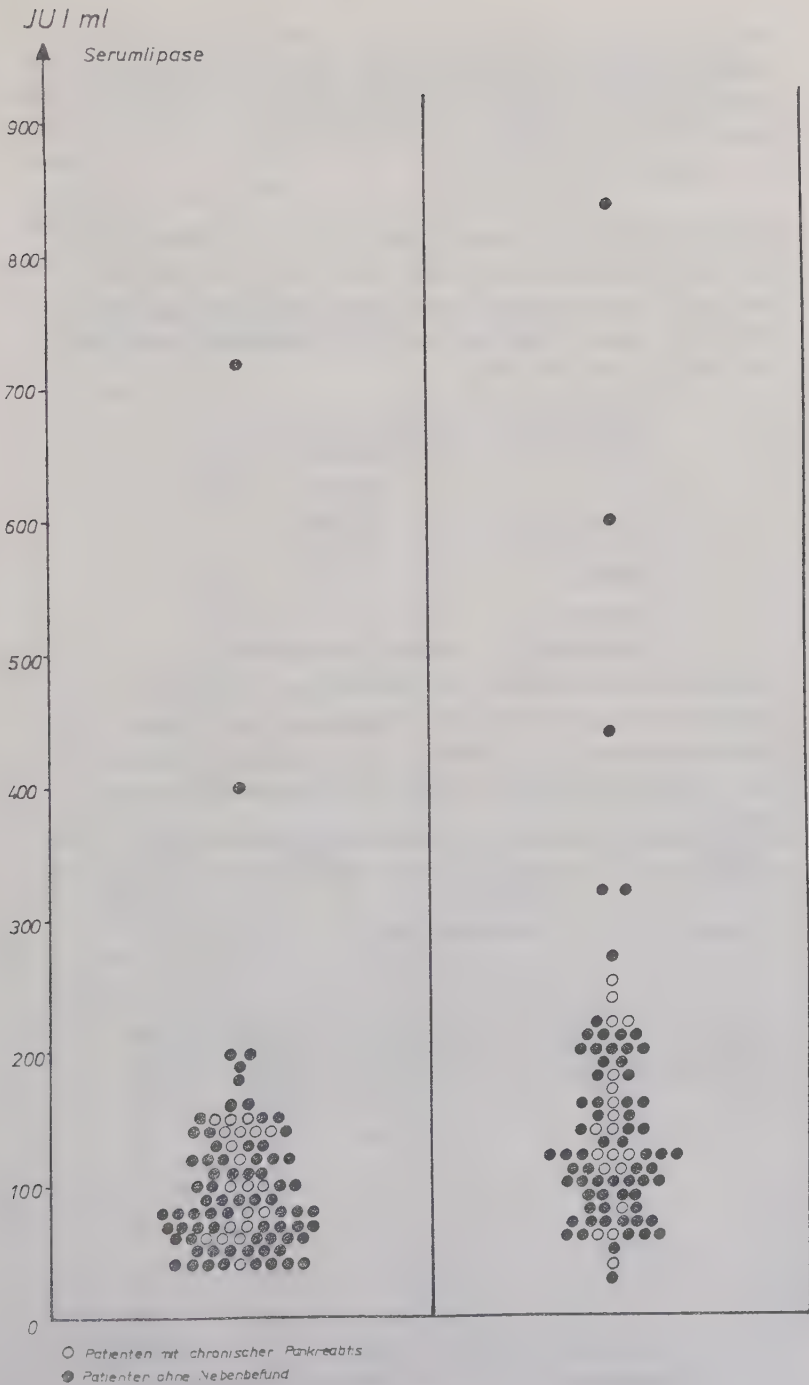
NORMAL - PATHOLOGISCH			
IU /ml		IU /ml	IU /ml
156	-	271	125 - 219
107	-	229	104 - 216
42	-	219	125 - 198
135	-	208	31 - 354
125	-	594	145 - 229
146	-	219	104 - 240
73	-	219	146 - 250
125	-	323	156 - 229
115	-	323	125 - 450

Bei den 20 Patienten mit einer chronischen Pankreatitis sehen wir einen Anstieg der mittleren Serumlipase von basal 141,6 IU/ml auf 184,5 IU/ml nach Stimulation der Bauchspeicheldrüse mit Sekretin-Pankreozymin.

Klammert man einen Patienten, der einen akuten Schub einer chronischen Pankreatitis aufweist, aus, steigt der Mittelwert der Serumlipase von 110,1 IU/ml basal auf 146,2 IU/ml nach Stimulation an.

Die Werte verteilen sich nach der Stimulation zwischen 42 IU/ml und 250 IU/ml (917 IU/ml). Einen Anstieg über den 2 SD-Bereich des basalen Normalkollektivs sehen wir, nachdem basal keiner über dem Normalbereich lag, in 4 Fällen.

Mit 21% ist eine pathologische Serumlipase genauso häufig wie im Gesamtkollektiv.



5. PATIENTEN, DIE UNTER DEM BILDE EINER CHOLEZYSTITIS CHOLEZYSTEKTOMIERT WORDEN WAREN, OHNE DASS INTRA-OPERATIV EIN STEINBEFUND ERHOBEN WURDE (n=40)

Nach Stimulation der Bauchspeicheldrüse mit Sekretin-Pankreozymin (60 min)

Der Mittelwert der Serumlipase steigt in dieser Gruppe von basal 112,5 IU/ml auf 149,5 IU/ml 60 Minuten nach i.v. Injektion mit Sekretin-Pankreozymin. Die Werte verteilen sich zwischen 52 IU/ml und 365 IU/ml. Der Anstieg beträgt 29%.

MITTELWERTE DER SERUMLIPASE			
	IU/ml		
60 MIN NACH S-CCK	149,5		
BASAL	112,5		
ANSTIEG	37	33%	

Einen geringen Anstieg der Serumlipase über den Normbereich sehen wir nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin in 8 Fällen. Nur einer der Patienten hatte bereits basal einen erhöhten Serumlipasewert.

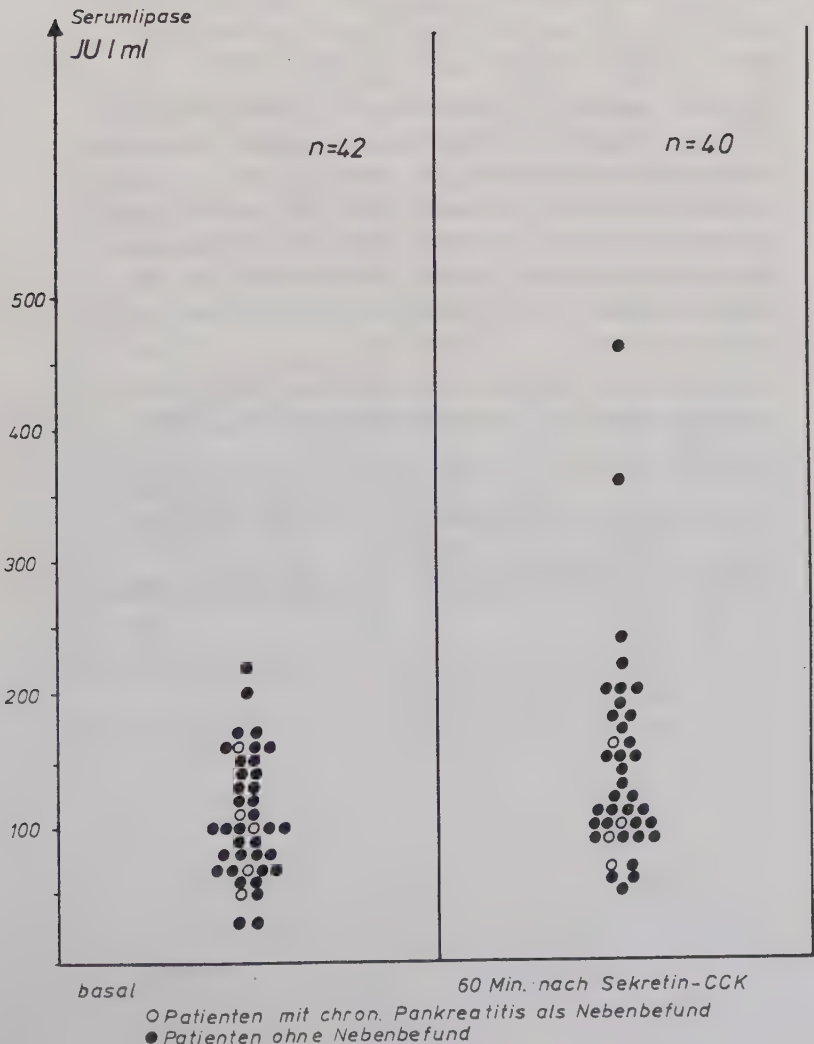
BASAL	S-CCK	IU/ml	IU/ml
NORMAL	- NORMAL		32 80%
NORMAL	- PATHOLOGISCH	7 17,5%	] 8 20%
PATHOLOGISCH	- PATHOLOGISCH	1 2,5%	

PATHOL - PATHOL (n=1)	
IU/ml	IU/ml
208	365
604	625

NORMAL - PATHOL (n=7)	
IU/ml	IU/ml
156	219
63	198
177	250
177	208
125	208
144	219
167	198

Bei den 5 Patienten, die eine chronische Pankreatitis aufwiesen, stieg der Mittelwert der Serumlipase von basal 101,8 IU/ml auf 109,2 IU/ml nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin. Die Werte in dieser Gruppe verteilen sich zwischen 94 IU/ml und 166 IU/ml, somit finden wir keinen Anstieg über den Normbereich.

GALLENPATIENTEN NACH CHOLECYSTEKTOMIE OHNE STEINNACHWEISS



6. PATIENTEN MIT CHOLELITHIASIS, DIE VOR UND NACH CHOLEZYSTEKTOMIE UNTERSUCHT WURDEN (n=25)

60 Minuten nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin

Vor der Operation steigt der Mittelwert der Serumlipase von basal 95,7 IU/ml auf 144 IU/ml 60 Minuten nach i.v. Injektion von Sekretin-Pankreozymin. Der Anstieg beträgt somit 50%.

Die Werte verteilen sich nach der Stimulation zwischen 52 IU/ml und 417 IU/ml. Einen Anstieg über den Normbereich sehen wir in 3 Fällen (12%).

Nach der Operation findet sich eine Steigerung von basal 84,9 IU/ml auf 130 IU/ml 60 Minuten nach Sekretin-Pankreozymingabe. Die Werte verteilen sich im gleichen Bereich zwischen 52 IU/ml und 417 IU/ml. Ebenfalls in 3 Fällen (12%) sehen wir Steigerungen über den Normbereich hinaus, wobei jedoch nur ein Patient vor und nach Operation außerhalb des Normbereiches liegt.

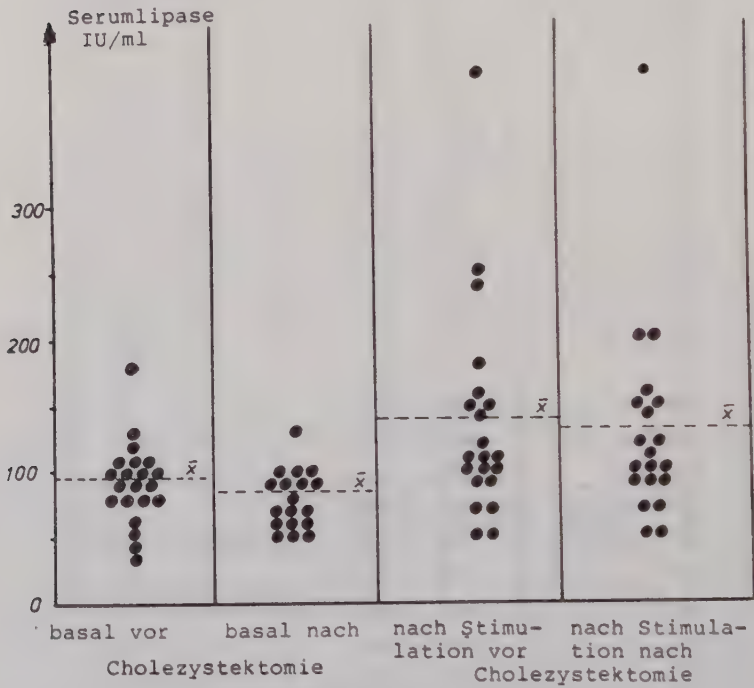
Betrachtet man die Werte im einzelnen, zeigt sich intraindividuell ein unterschiedliches Verhalten.

	BASAL IU/ml	S-CCK IU/ml	ANSTIEG IU/ml
VOR CHOLEZYSTEKTOMIE	95,7	144	48 50%
NACH CHOLEZYSTEKTOMIE	84,9	130	45 53%

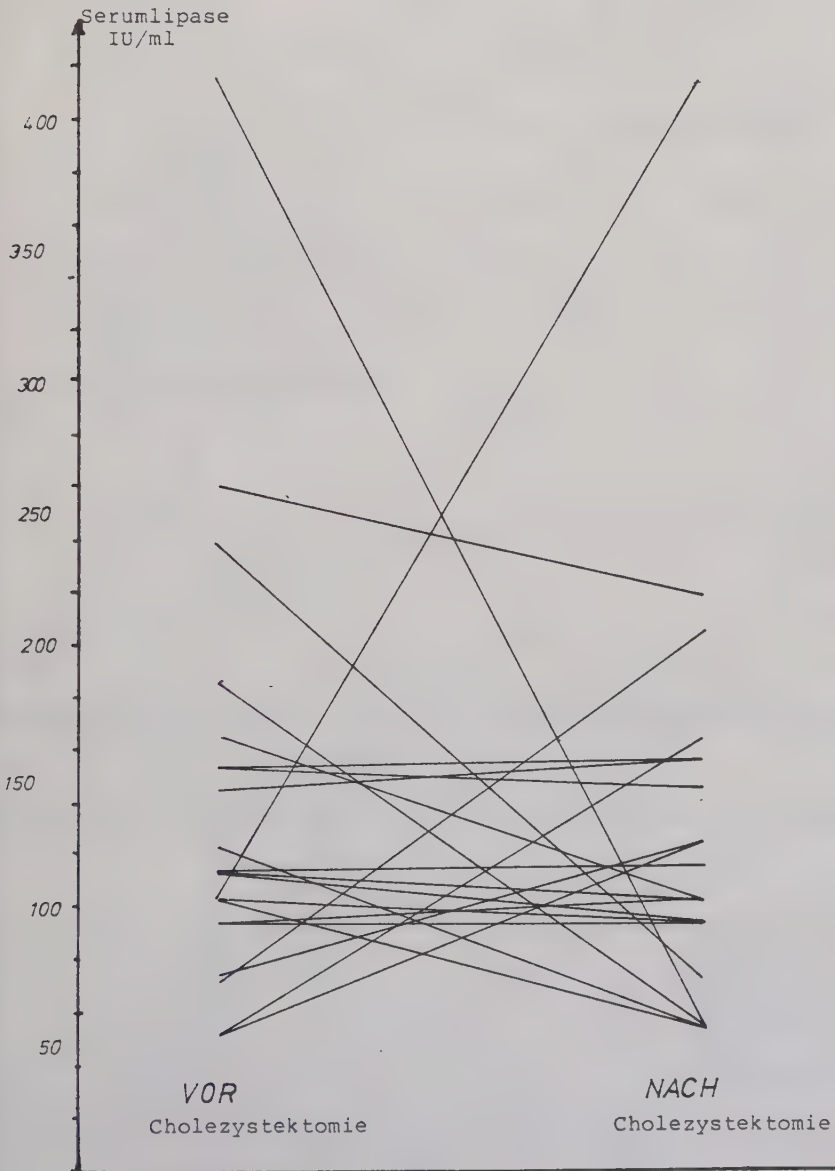
Serumlipase bei Patienten mit Test vor und
nach Cholezystektomie (IU/ml)

		basal		nach S-CCK	
		vor	nach	vor	nach
1	Ho	94 - 63		104 - 417	
2	Gi	42 - 104		52 - 167	
3	Le	104 - 63		104 - 94	
4	Li	62 - 63		73 - 208	
5	Lö	83 - 125		53 - 125	
6	Mü	104 - 52		125 - 52	
7	Ro	104 - 63		188 - 63	
8	Schi	188 - 73		204 - 73	
9	St	115 - 94		167 - 104	
10	Wa	104 - 52		104 - 63	
11	Wa	52 - 52		417 - 52	
12	We	83 - 79		115 - 94	
13	Be	94 - 83		94 - 94	
14	Br	125 - 104		156 - 146	
15	Vu	135 - 94		261 - 219	
16	Re	32 - 104		73 - 125	
17	Br	115 - 136		146 - 156	
18	Wi	83 - 94		94 - 104	
19	Bö	115 - 115		115 - 115	
20	Be	94 - 94		156 - 156	
21	Öh	82 - 73		115 - 104	
		(n=21)		(n=21)	

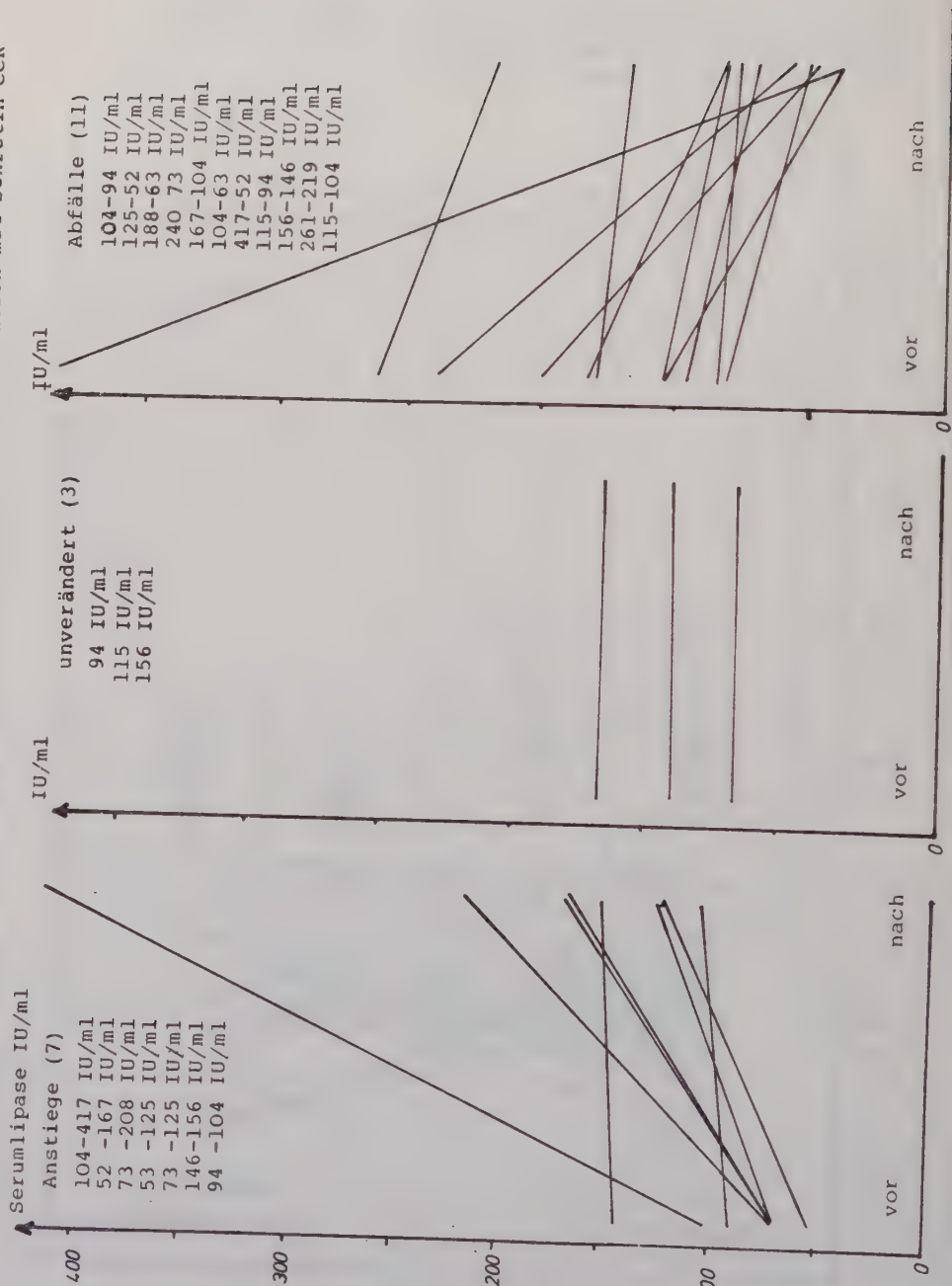
Patienten, die vor und nach Cholezystektomie bei
Cholelithiasis untersucht wurden



Vergleich der Serumlipasewerte mit ihrem individuellen Verhalten 60 Minuten nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin bei Patienten mit Cholelithiasis, die vor und nach Cholezystektomie untersucht wurden



Cholelithiasispatienten vor und nach Cholezystektomie: nach Stimulation mit Sekretin-CCK



ERGEBNISSE IM ÜBERBLICK

	$\bar{x}$ (IU/ml) basal	$\bar{X}$ (IU/ml) 60 min. nach Sekretin- Pankreozymin Reiz	
Normalkollektiv	98	109	n=60
Gallensteinpatienten vor Cholezystektomie	117	214	n=75
Entzündliche Gallenerkran- kung vor Cholezystektomie	90	107	n=40
Gallensteinpatienten nach Cholezystektomie	110	177	n=93
Entzündliche Gallenerkran- kung nach Cholezystektomie	112	149	n=20

Cholelithiasispatienten, die vor und nach Cholezystektomie
untersucht wurden

n=21	$\bar{x}$ (IU/ml) (basal)	$\bar{x}$ (IU/ml) 60 min nach Sekretin- Pankreozymin Reiz
vor Cholezystektomie	95	144
nach Cholezystektomie	85	130

Ergebnis des Provokationstest mit Secretin-Pankreozymin bei Gallenwegserkrankungen

	Zahl n=	normal n	normal %	normal n	pathol %	pathol n	pathol %	gesamt n	pathol %
Normalpatienten	50	50	100 %	/	/	/	/	/	/
Cholelithiasispatienten vor der Operation	71	47	66,5%	18	25 %	6	8,5%	24	33,5%
Gallenwegskranke vor Opera- tion ohne Steinbefund	18	16	89 %	2	11 %	/	/	2	11 %
Cholelithiasispatienten nach Operation	92	69	75 %	18	19,6%	5	5,3%	23	25 %
Gallenwegskranke nach Operation ohne Steinbefund	40	32	80 %	7	17,5%	1	2,5%	8	20 %
Gallenwegserkrankungen	221	164	74 %	45	20,5%	12	5,5%	57	26 %

58

Provokationstest vor und nach Cholezystektomie an den gleichen Cholelithiasispatienten

	n	n	n	n	n
vor Cholezystektomie	25	22	88 %	3	12 %
nach Cholezystektomie	25	22	88 %	3	12 %

7. VERGLEICH DER ERGEBNISSE DES VERHALTENS DER SERUMLI-
PASE 60 MINUTEN NACH STIMULATION MIT SEKRETIN-PANKREO-
ZYMIN

Die Serumlipasemittelwerte liegen 60 Minuten nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin (S-CCK) i.v. deutlich höher. Das Verhältnis der einzelnen Kollektive zueinander ändert sich nur wenig. Patienten mit Cholelithiasis vor und nach Cholezystektomie liegen in ihrer Serumlipase signifikant höher, als das Vergleichskollektiv ($p \leq 0,5$). Während nach Stimulation Patienten mit entzündlicher Gallenwegserkrankung vor und nach Cholezystektomie eher niedrigere Werte als Gesunde aufweisen, ohne daß dies signifikant wäre.

Patienten mit Cholelithiasis unterscheiden sich von den korrespondierenden Gruppen vor beziehungsweise nach Cholezystektomie jeweils signifikant ($p \leq 0,5$).

Wir sehen bei den Cholelithiasispatienten eindeutig stärkere Steigerungen der Serumlipase nach Stimulation, als bei Patienten mit steinfreien Gallenwegserkrankungen.

Patienten mit chronischer Pankreatitis, die in den verschiedenen Kollektiven vorkommen, weisen eher geringe Anstiege der Serumlipase auf.

III. PATIENTEN VOR CHOLEZYSTEKTOMIE MIT CHOLELITHIASIS UND STEINFREIER GALLENWEGSERKRANKUNG UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER GALLENBLASENFUNKTION

Der Gallenblasenreflex nach Gabe von Sekretin-Pankreozymin i.v. wurde anhand der Bilirubinmenge 20 Minuten nach Stimulation beurteilt.

1. PATIENTEN MIT CHOLELITHIASIS (n=70)

Es ergaben sich folgende Mittelwerte der Serumlipase:

	<i>n</i>	BASAL <i>U/ml</i>	NACH S-CCK <i>IU / ml</i>	ANSTIEG
AUSREICHENDER GALLENBLASENREFLEX	43 (60%)	144	227	50%
MANGELHAFTER GALLENBLASENREFLEX	27 (40%)	121	173	30%

Provokationstest:

BASAL		AUSREICHENDER REFLEX S CCK <i>IU / ml</i>		MANGELHAFTER REFLEX <i>IU / ml</i>	
NORMAL	- NORMAL	28	66%	18	67%
NORMAL	- PATHOL	12	27%	6	22%
PATHOL	- PATHOL	3	7%	3	11%
		] 34%		] 33%	

Im Gesamtkollektiv sahen wir einen positiven Provokationstest in 33% der Fälle.

Bei den Patienten mit Cholelithiasis, die vor Cholezystektomie nach ihrer unterschiedlichen Gallenfunktion beurteilt wurden, liegt die Serumlipase basal etwa gleich hoch. Nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin steigt die Lipase bei den Patienten mit ausreichendem Gallenblasenreflex 20% höher an als bei den Patienten mit mangelhaftem Reflex. Keinerlei Unterschiede sind mit dem Provokations-

test festzustellen; er fällt in beiden Gruppen gleich häufig positiv aus.

2. PATIENTEN MIT STEINFREIEN ERKRANKUNGEN DER GALLEN- WEGE (n=20).

Getrennt nach dem unterschiedlichen Gallenblasenreflex ergibt sich hier folgendes Verhalten der Mittelwerte der Serumlipase:

	n	BASAL IU/ml	NACH S-CCK IU/ml	ANSTIEG %
AUSREICHENDER GALLENBLASENREFLEX	8	84,2	88,5	5%
MANGELHAFTER GALLENBLASENREFLEX	12	93,6	116,4	20%

Provokationstest:

BASAL - NACH S-CCK	AUSREICHENDER REFLEX	MANGELHAFTER REFLEX
NORMAL-NORMAL	n=8 (100%)	n=10 83%
NORMAL-PATHOL.	n=0 /	n= 2 17%
PATHOL-PATHOL.	n=0 /	n= 0 / 17%

Im Gesamtkollektiv war der Provokationstest in 10% der Fälle pathologisch.

In dieser kleinen Gruppe mit Patienten, die entzündliche Gallenwegserkrankungen ohne Gallensteine haben, sehen wir bei Patienten mit ausreichendem und bei Patienten mit mangelndem Gallenblasenreflex nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin (S-CCK) nur geringe Anstiege der Serumlipase von den basal relativ niedrigen Werten. Tendenziell ist der Anstieg der Serumlipase auch in diesem Kollektiv bei erhaltenem Gallenblasenreflex (20%) höher als bei mangelhaftem Gallenblasenreflex (5%). Ein grenzwertig positiver Provokationstest findet sich nur in 2 Fällen bei erhaltenem Gallenblasenreflex.

3. VERGLEICH DER BEIDEN KOLLEKTIVE, DEREN GALLENFUNKTION VOR DER CHOLEZYSTEKTOMIE BEURTEILT WURDE

		NORMAL	GESTÖRT
CHOLELITHIASIS	n=75	45 (60%)	30 (40%)
STEINFREIE GALLENERKRANKUNG	n=20	8 (40%)	12 (60%)

Faßt man die Mittelwerte aller Patienten, die vor Cholezystektomie untersucht wurden, zusammen, ergibt sich folgendes Bild:

	n	BASAL IU/ml	S-CCK-REIZ IU/ml	ANSTIEG
AUSREICHENDER GALLENBLASENREFLEX	51	99,1	157,8	37%
HERABGESETZTER GALLENBLASENREFLEX	39	107,3	147,8	26%

Insgesamt ergibt sich für den positiven Ausfall des Provokationstests:

SERUMLIPASE	n=43		n=27	
	AUSREICHENDER GALLENBLASENREF.		MANGELNDER GALLENBLASENREF.	
NORMAL - NORMAL	n=28	66%	n=18	67%
NORMAL - PATHOL	n=12	27%	n= 6	22%
PATHOL - PATHOL	n= 3	7% 34%	n= 3	11% 33%

Wir sehen somit bei den Gallensteinpatienten etwas häufiger einen ausreichenden Gallenblasenreflex als bei den steinfreien Gallenwegserkrankungen. Bei ausreichendem Gallenblasenreflex scheinen basal etwas niedrigere Serumlipasewerte vorzuliegen. Nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin (S-CCK) steigen die Serumlipasewerte tendentiell stärker an als bei mangelndem Gallenblasenreflex.

Eine unterschiedliche Häufigkeit im Ausfall des Provokationstests abhängig vom Gallenblasenreflex konnte nicht festgestellt werden.

IV. PATIENTEN MIT GALLENWEGSERKRANKUNGEN UND CHRONISCHER PANKREATITIS ALS NEBENBEFUND

Insgesamt sehen wir in den verschiedenen Kollektiven 35 Patienten mit einer chronischen Pankreatitis als Nebenbefund.

	n	BASAL IU/ml	S-CCK IU/ml	POSITIVER PROVOKATIONSTEST
CHOLELITHIASIS VOR CHOLEZYSTEKTOMIE	3	104	163	1
GALLENKRANKE OHNE STEINBEFUND BEI FOLGENDER OP	7	65,6	79	0
CHOLELITHIASIS NACH CHOLEZYSTEKTOMIE	20	110,1	146	4
GALLENKRANKE OHNE STEINBEFUND BEI VORAUSGEHENDER OP	5	101,8	109	0
	35	95,5	118,5	5

Wir sehen einen Anstieg der Serumlipase in diesem Kollektiv, der mit 89,9 IU/ml 48% beträgt. Ein positiver Provokationstest tritt bei 5 Patienten auf.

Die Werte liegen relativ niedrig. Nach Stimulation steigen die Serumlipasewerte bei den Patienten mit Gallensteinleiden höher an als bei solchen ohne Steinbefund.

V. VERHALTEN DER LIPASEMENGE IM DUODENUM GEGENÜBER DER SERUMLIPASE BEIM SEKRETIN-PANKREOZYMIN-FUNKTIONSTEST

Versucht wurde, eine Korrelation zwischen der Lipasesekretion in das Duodenum beim Pankreasfunktionstest und dem Serumlipasespiegel zu prüfen.

Dabei ergab sich in allen unseren Kollektiven keine Korrelation, weder gegenüber dem basalen Serumlipaspiegel, noch gegenüber den Serumlipasewerten 60 Minuten nach i.v. Injektion von Sekretin-Pankreozymin.

	KORRELATIONSKOEFFIZIENT
VOR CHOLEZYSTEKTOMIE BEI CHOLELITHIASIS	$r = 0,0944$
NACH CHOLEZYSTEKTOMIE BEI CHOLELITHIASIS	$r = 0,1603$
VOR CHOLEZYSTEKTOMIE BEI CHOLEZYSTITIS	$r = 0,1687$
NACH CHOLEZYSTEKTOMIE BEI CHOLEZYSTITIS	$r = 0,1516$

Ebensowenig konnte eine Korrelation mit der Serumlipase 60 Minuten nach Stimulation nachgewiesen werden.

Lipasemengen im Duodenum 60 Minuten nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin:

60 MIN NACH S-CCK KU/60 MIN	
NORMALPATIENTEN (35)	128 KU
CHOLELITHIASISPATIENTEN VOR CHOLEZYSTEKTOMIE	163 KU
GALLENWEGSKRANKE VOR CHOLE- ZYTEKTOMIE OHNE STEINBEFUND	118 KU
CHOLELITHIASISPATIENTEN NACH CHOLEZYSTEKTOMIE	151 KU
GALLENWEGSKRANKE NACH CHOLE- ZYTEKTOMIE OHNE STEINBEFUND	153 KU
CHOLELITHIASISPATIENTEN VOR UND NACH OP	VOR 176 KU NACH 216 KU
GALLENWEGSKRANKE INSGESAMT VOR CHOLEZYSTEKTOMIE	140,5 KU
GALLENWEGSKRANKE INSGESAMT NACH CHOLEZYSTEKTOMIE	150,2 KU

VI. PANKREASFUNKTIONSSTÖRUNGEN BEI DER ENDOSKOPISCHEN DIAGNOSE EINER CHOLEZYSTOPANKREATITIS

Um der Frage nachzugehen, ob Patienten, bei denen mit ERCP Gangveränderungen beobachtet wurden, die von Kiefhaber (63) als Ausdruck einer Cholezystopankreatitis gedeutet wurden, eine eingeschränkte Pankreasfunktion aufweisen oder bei ihnen auffallende Serumlipasespiegel basal und oder nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin auftreten, wurden 3 Kollektive aufgestellt:

- 1) Patienten, bei denen mit ERCP keine Gangveränderungen gesehen wurden
- 2) Patienten mit für Cholezystopankreatitis als typisch angesehenem ERCP-Befund
- 3) Patienten mit der Diagnose chronische Pankreatitis nach ERCP-Befund

Bei allen Patienten liegen Pankreasfunktionstests und Provokationstests vor.

PANKREASFUNKTIONSTEST

	n	NORMAL	+/-	EINGESCHRÄNKT
NORMALES GANGSYSTEM	16	11	3	2
CHOLEZYSTOPANKREATITIS	15	11	2	2
CHRONISCHE PANKREATITIS	19	2	2	15

MITTELWERT DER SERUMLIPASE

	BASAL	NACH S-CCK	ANSTIEG
NORMALES GANGSYSTEM	126	190	34%
CHOLEZYSTOPANKREATITIS	139	194	29%
CHRONISCHE PANKREATITIS	235	295	20%

PROVOKATIONSTEST

	norm.-norm.		norm.-path.		path-path.		pos.
Normales Gangsystem	13	72%	4	22%	1	6%	28%
Cholezystopankreatitis	12	80%	2	13%	1	7%	30%
Chron.Pankreatitis	10	53%	1	5%	8	42%	47%

Es zeigen sich folgende Ergebnisse: Der Pankreasfunktionstest ist bei Patienten mit dem ERCP-Befund einer Cholezystopankreatitis nicht häufiger eingeschränkt, als bei Patienten ohne Gangveränderungen. Die ERCP-Beurteilung als chronische Pankreatitis korreliert dagegen eindeutig mit dem Ergebnis des Pankreasfunktionstests.

Die basale Serumlipase liegt in der Gruppe mit Cholezystopankreatitis etwas höher als bei den Patienten mit unauffälligem Gangsystem. Der Unterschied verschwindet nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin (S-CCK) wieder. Patienten mit der Diagnose chronische Pankreatitis weisen eine deutlich höhere Serumlipase auf.

Positive Provokationstests treten bei den Patienten mit normalem Gangsystem eher häufiger auf, als bei den Patienten mit der Diagnose Cholezystopankreatitis. Bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis dominieren die Provokationstests mit pathologischen Serumlipasewerten vor und nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin.

Es lassen sich in diesen Kollektiven keine Unterschiede zwischen Patienten mit unverändertem Gangsystem und Patienten mit dem ERCP-Befund Cholezystopankreatitis nachweisen. Patienten mit einer chronischen Pankreatitis unterscheiden sich dagegen deutlich von den anderen beiden Kollektiven.

B ERGEBNISSE DES EXPERIMENTELLEN TEILS DER ARBEIT

PROVOKATIONSTEST MIT EINER TESTMAHLZEIT NACH LUNDH

1) VERGLEICHSKOLLEKTIV (N=25)

Bei der Untersuchung zeigte sich basal und nach Stimulation des Pankreas mit der Testmahlzeit nach Lundh folgendes Verhalten der Serumlipase:

0 Minuten	130,2 IU/ml	SD 29,2
30 Minuten	132,7 IU/ml	
60 Minuten	133,9 IU/ml	
120 Minuten	134,3 IU/ml	
180 Minuten	134,7 IU/ml	

Somit errechnet sich in diesem Kollektiv bei Annahme einer annähernd normalen Verteilung der Werte ein Normbereich ($\bar{x} \pm 2SD$) von 71,8 IU/ml bis 188,6 IU/ml für die basale Serumlipase.

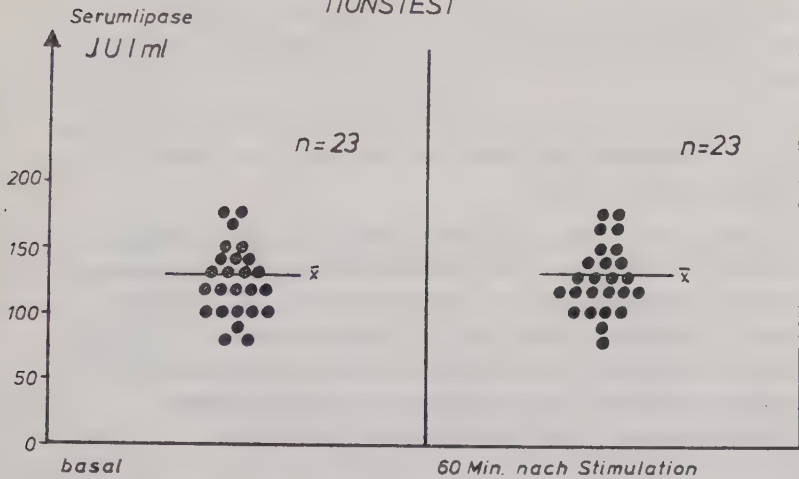
Der Mittelwert der Serumlipase liegt in diesem Kollektiv mit 130,2 IU/ml relativ hoch.

Wenn nach Stimulation mit dem Testtrank ein Anstieg erfolgte, war das in allen 4 Fällen teilweise bereits innerhalb der ersten 30 Minuten der Fall. Die Anstiege der Serumlipase waren alle gering und blieben unter der Normbereichsgrenze. Ein Absinken der Serumlipasewerte im Verlauf des Tests wurde in keinem Fall beobachtet.

Die Verträglichkeit des Trankes wurde von allen Probanden als gut angegeben. In einem Fall trat nach 20 Minuten eine leichte Übelkeit auf. Mehrere Probanden gaben einige Stunden nach dem Test ein Heißhungergefühl an.

Normalkollektiv beim Lundh- Test			IU/ml					Differenz
			0	30	60	120	180	
1	Se	m	146	166	166	176	176	30
2	Hal	m	104	115	115	115	125	21
3	An	m	104	104	104	104	104	0
4	Hn	m	146	146	146	146	146	0
5	Ze	w	125	125	125	125	125	0
6	Ed	m	125	125	125	125	125	0
7	Se	m	188	188	188	188	188	0
8	Br	m	135	135	135	135	135	0
9	Wi	m	125	125	125	125	125	0
10	Sch	w	136	136	136	136	136	0
11	Ne	m	156	156	156	156	156	0
12	Fl	m	104	94	104	104	104	0
13	E.H.	m	126	146	146	146	146	20
14	V.F.	w	146	146	146	146	146	0
15	Ad	m	104	104	104	104	104	0
16	La	m	104	104	104	104	104	0
17	H.H.	m	84	84	84	84	84	0
18	Bl	m	156	156	156	156	156	0
19	Ot	m	125	125	125	125	125	0
20	K.F.	w	136	136	136	136	136	0
21	Wit	w	178	178	178	178	178	0
22	Al	w	136	136	136	136	136	0
23	Zi	w	189	189	189	189	189	0
24	Li	w	84	104	125	125	125	41
25	Win	m	94	94	94	94	94	0

VERGLEICHSKOLLEKTIV ZUM LUNDHTRANK-PROVOKATIONSTEST



2) Patienten mit Cholelithiasis (n=23)

Die Patienten dieses Kollektives wiesen basal eine mittlere Serumlipase von 156,9 IU/ml auf. Die Werte verteilten sich zwischen 83 IU/ml und 542 IU/ml. Bei drei der Patienten liegen die basalen Serumlipasewerte im pathologischen Bereich (13%). Nach Verabreichung des Testtranks stieg der Mittelwert der Serumlipase geringfügig auf 168,5 IU/ml an.

SERUMLIPASE BEI CHOLELITHIASISPATIENTEN NACH STIMULATION MIT DEM TESTTRANK NACH LUNDH

	Mittelwert
0 Minuten	156,9 IU/ml
30 Minuten	163,5 IU/ml
60 Minuten	166,2 IU/ml
120 Minuten	166,3 IU/ml
180 Minuten	168,5 IU/ml

Die Patienten mit Gallensteinen vertrugen den Probestrank relativ gut. Nur in zwei Fällen trat eine stärkere Übelkeit auf, die jeweils ohne Gabe von Medika-

menten abklang. Bei den drei Patienten mit basal pathologischer Serumlipase traten keinerlei Reaktionen auf.

Die Serumlipase stieg geringfügig bei 7 der 23 Patienten an. Darunter bei zwei der Patienten mit basal erhöhter Serumlipase.

Klammert man diese drei Patienten mit basal pathologischer Serumlipase aus, bei denen später intraoperativ die Diagnose einer chronischen Pankreatitis gestellt wurde, so finden wir im verbleibenden Kollektiv einen durchschnittlichen basalen Serumlipasespiegel von 114,6 IU/ml. Dieser Mittelwert steigt nach Stimulation mit dem Testtrank auf 119 IU/ml.

MITTELWERT DER SERUMLIPASE BEI CHOLELITHIASISPATIENTEN NACH VERABREICHUNG DES LUNDHTRANKES OHNE DREI BASAL PATHOLOGISCHE WERTE (n=20)

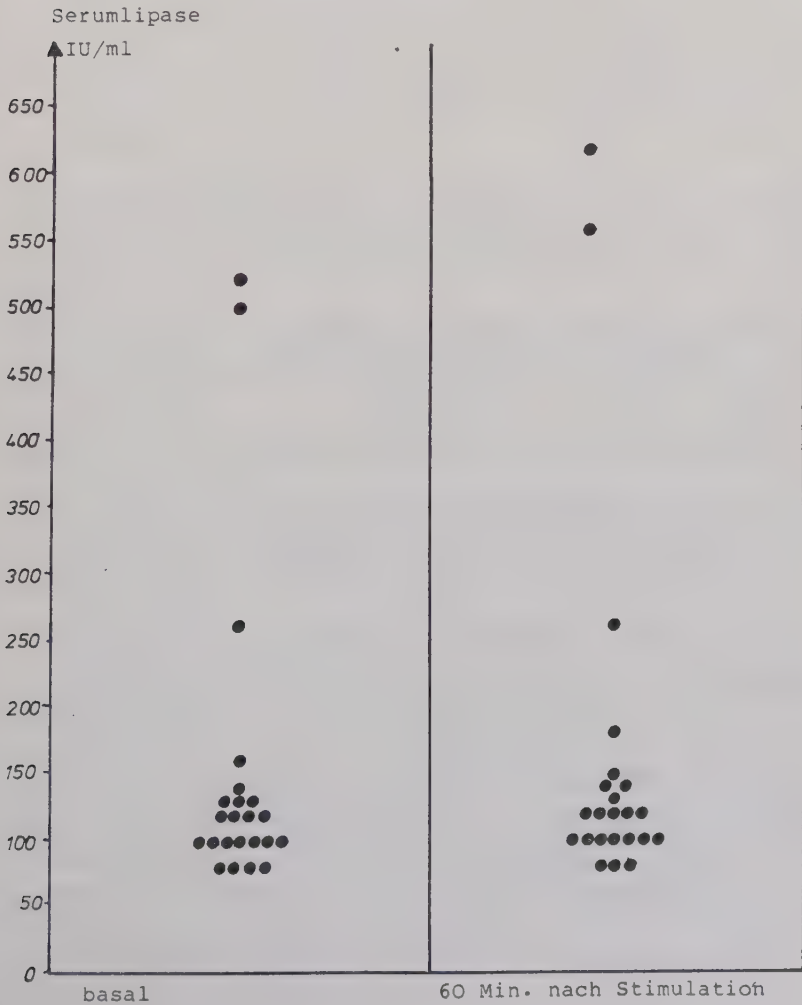
	Mittelwert
0 MINUTEN	114,6 IU/ml
180 MINUTEN	119,2 IU/ml

Es zeigt sich also kein verwertbarer Anstieg der Serumlipase nach oraler Stimulation in diesem Kollektiv. Betrachtet man die Werte im einzelnen, so zeigt sich, daß sich Patienten mit Gallensteinen nicht von Gesunden anhand der Serumlipase abtrennen lassen.

Die geringe Tendenz zum Anstieg der Werte zeigt zwar, daß die Bauchspeicheldrüse etwas stimuliert wird, diese Stimulation reicht für diagnostische Schlüsse keineswegs aus. Selbst Patienten mit bereits basal erhöhter Serumlipase weisen nur relativ geringe Anstiege nach oraler Stimulation auf. Die Anstiege fallen zwar bei diesen Patienten deutlicher aus als im Gesamtkollektiv, aber der Test bringt keine zusätzlichen Informationen gegenüber der alleinigen Bestimmung der basalen Serumlipase.

Wegen der relativ kleinen Kollektivgröße sind weiterreichende Schlüsse aus der hier ähnlich hohen Serumlipasespiegel bei Normalpatienten und Gallensteinpatienten nur schwer möglich.

Serumlipase bei Gallensteinpatienten bei Stimulation
mit dem Testtrank nach Lundh



Gallensteinträgerkollektiv beim Lundh-Test

			IU/ml					
			0	30	60	120	180	Differenz
1	Le	m	135	135	146	146	146	11
2	Gr	w	146	146	146	146	146	0
3	Sch	w	84	84	84	84	84	0
4	Mo	w	552	604	604	604	584	52
5	Ste	w	125	125	125	125	125	0
6	Ko	m	104	104	104	104*	104	0
7	Sto	m	104	104	104	104	104	0
8	We	m	104	104	104	104	104	0
9	An	w	84	84	84	84	84	0
10	Ka	w	84	84	84	84	84	0
11	Wi	m	104	104	104	104	104	0
12	Dh	m	104	104	104	104	104	0
13	Fi	w	125	125	125	125	125	0
14	Lo	m	542	563	604	646	646	104
15	Bo	w	125	125	125	125	125	0
16	Di	m	136	136	136	136	136	0
17	Gü	m	136	146	156	156	156	20
18	Tr	m	261	261	261	261	261	0
19	Je	m	125	125	125	125	125	0
20	We	w	104	125	125	125	125	21
21	Na	w	104	104	104	104	104	0
22	Me	w	176	176	176	176	196	20
23	Ko	w	83	93	93	104	104	21

3) VERGLEICH DER STIMULATION DES PANKREAS MIT DER TEST-
MAHLZEIT NACH LUNDH UND MIT SEKRETIN-PANKREOZYMIN
BEI NORMALPATIENTEN (n=15)

Der Provokationstest bei 15 Probanden des Vergleichskollektives mit Secretin-Pankreozymin i.v. ergab eine basale Serumlipase im Mittel von 102 IU/ml. Der basale Mittelwert der Serumlipase betrug bei den gleichen Probanden einige Wochen zuvor 124 IU/ml. Nach Stimulation des Pankreas mit Sekretin und Pankreozymin bleibt der Mittelwert nach 120 Minuten unverändert bei 102 IU/ml. Nach der Probemahlzeit von Lundh war er zuvor von 124,7 IU/ml auf 129,3 IU/ml gestiegen.

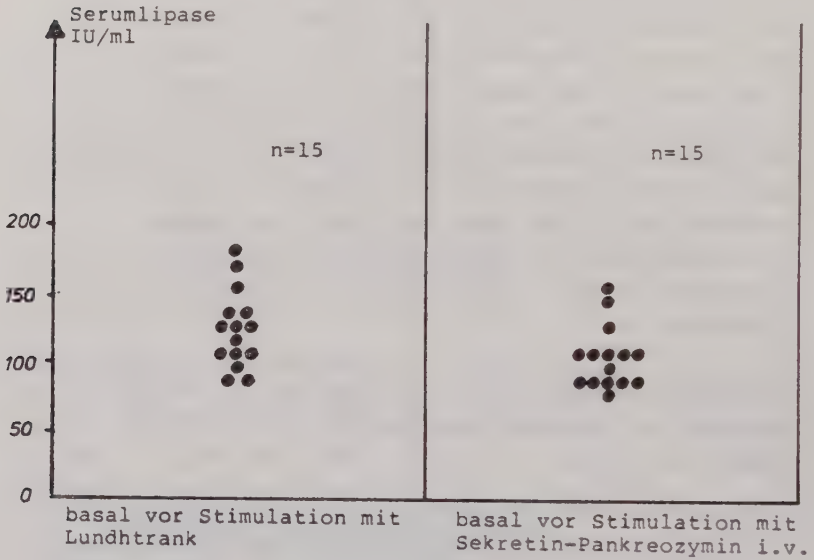
VERGLEICH DES VERHALTENS DER SERUMLIPASE NACH STIMULATION MIT SEKRETIN-PANKREOZYMIN UND DEM TEST-TRANK NACH LUNDH		
	Sekretin-Pankreozymin	Lundhtrank
0 Minuten	102,2 IU/ml	124,7 IU/ml
120 Minuten	102,2 IU/ml	129,3 IU/ml

Beim Sekretin-Pankreozymin Provokationstest verteilen sich die Werte zwischen 73 IU/ml und 156 IU/ml. Einen minimalen Anstieg sehen wir nur in einem Fall (10 IU/ml).

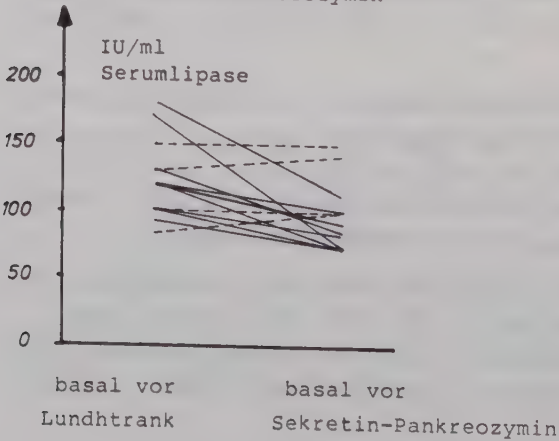
Das Anstiegsverhalten dieser 15 Probanden unterscheidet sich bei beiden Testverfahren nicht. Die basalen Serumlipasewerte unterscheiden sich zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten mehr, als nach Stimulation mit einem der beiden Testverfahren.

Die Provokation bei einem Teil der Probanden des Vergleichskollektivs mit Sekretin-Pankreozymin bringt das gleiche Ergebnis, wobei die Serumlipasewerte nach Stimulation mit dem Lundhtrank gering höher ausfielen.

Intraindividueller Vergleich der basalen Serumlipase bei Probanden vor Stimulation mit dem Lundhtrank und mit Sekretin-Pankreozymin



Intraindividuelle Veränderung der Serumlipase vor Stimulation mit Lundhtrank und mit Sekretin-Pankreozymin



III. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

A RETROSPEKTIVER TEIL DER ARBEIT

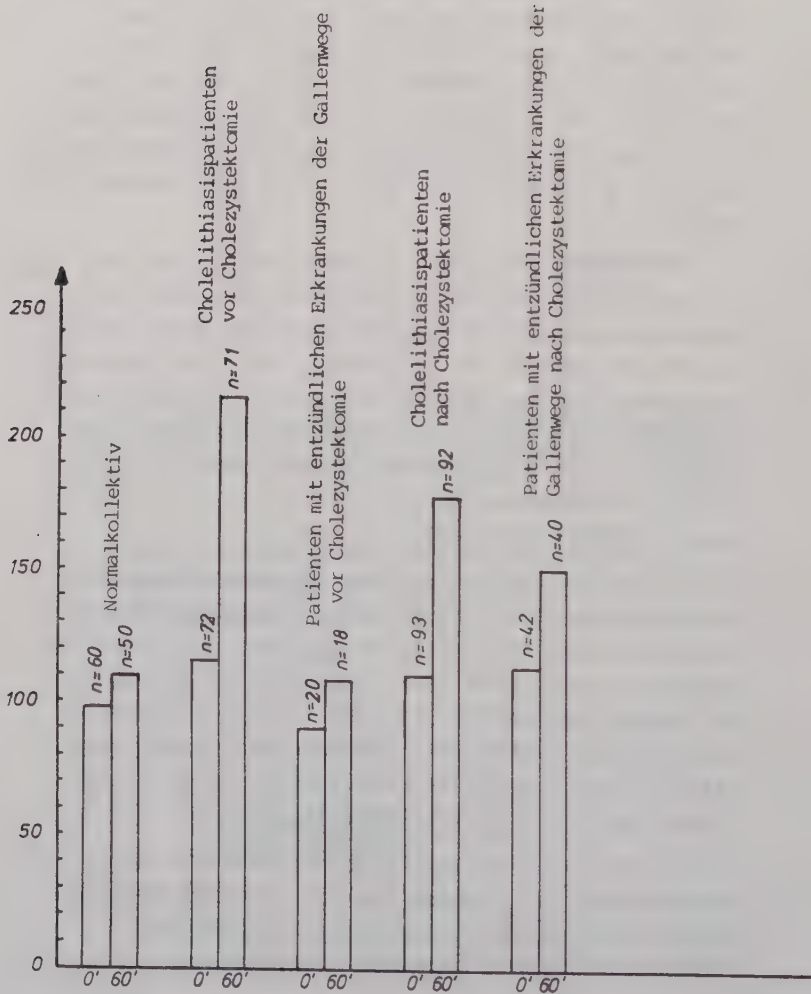
Bei Durchsicht von 4600 Pankreasfunktionstests fanden wir 230 Patienten mit operativ gesicherten Gallenwegserkrankungen. Davon wurden 75 Patienten vor und 93 nach Cholezystektomie untersucht. Daneben wurden Pankreasfunktionstests bei 20 Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege vor und bei 42 nach einer Cholezystektomie durchgeführt, die keinen Steinbefund ergab. Diesen Patienten stellten wir ein Vergleichskollektiv mit 60 Probanden gegenüber.

Der Mittelwert der basalen Serumlipase liegt bei beiden Kollektiven mit Cholelithiasis sowie bei den cholezystektomierten Patienten mit einer steinfreien Erkrankung der Gallenwege höher als beim Vergleichskollektiv. Nur die Patienten mit einer entzündlichen Erkrankung der Gallenwege, die vor der Cholezystektomie untersucht wurden, wiesen einen niedrigeren basalen Serumlipasemittelwert als das Vergleichskollektiv auf.

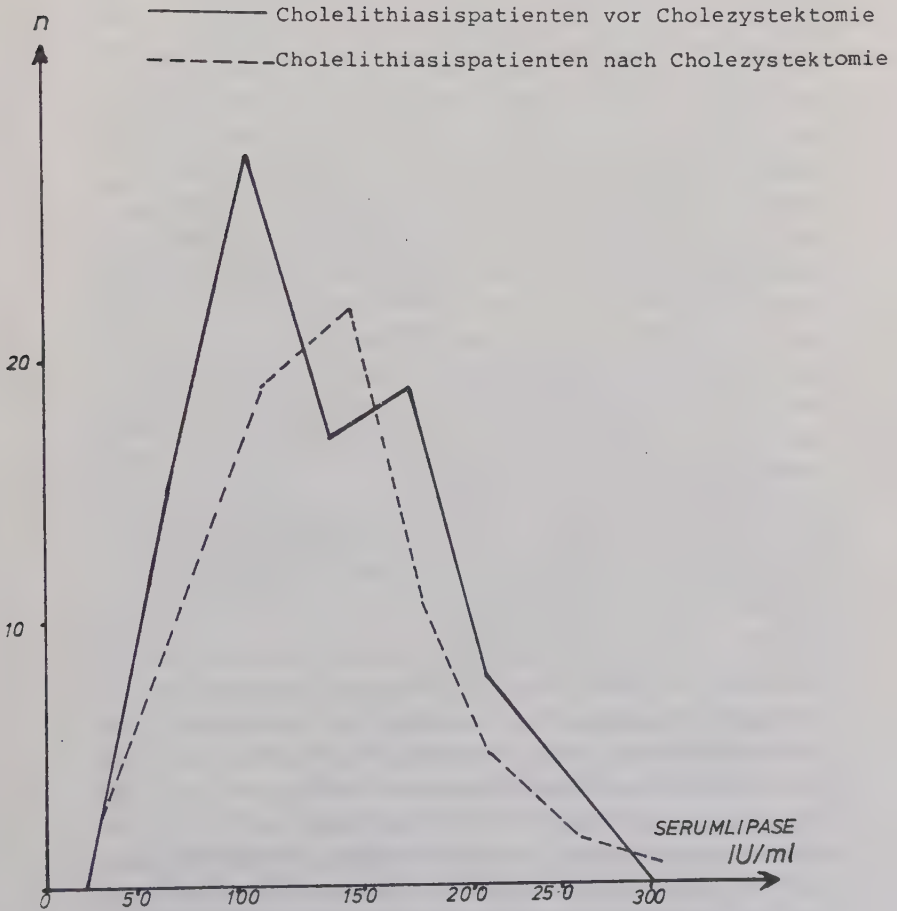
Betrachtet man die Verteilung der Serumlipasewerte im einzelnen, fällt eine breite Überschneidung aller Kollektive auf und es zeigt sich, daß die Mittelwerte oft durch eine geringe Anzahl von Extremwerten beeinflusst werden. So finden wir nur bei den vor der Cholezystektomie untersuchten Cholelithiasispatienten eine basal signifikant höhere Serumlipase als im Vergleichskollektiv.

Nach Stimulation des Pankreas mit Sekretin und Pankreozymin i.v. werden die Unterschiede besonders zwischen den Cholelithiasispatienten und dem Vergleichskollektiv wesentlich deutlicher.

Übersicht der Ergebnisse



Vergleich der Kollektive mit Cholelithiasis vor (n=75)
und nach (n=93) Cholezystektomie: basale Serumlipase



Unsere Untersuchung bestätigt die Befunde anderer Autoren (19,90), die einen Unterschied in der Höhe der Serumlipase zwischen Normalpatienten und Cholelithiasispatienten vermutet haben.

Unter dem Vorbehalt, daß das Kollektiv mit steinfreier Cholezystopathie (n=20) verglichen mit der Gruppe der Cholelithiasispatienten (n=75) relativ klein ist, belegen unsere Daten bei Cholelithiasis eindeutig höhere Serumlipasewerte als bei rein entzündlichen Gallenwegserkrankungen. Nachdem wir bei den Cholelithiasispatienten, die vor Cholezystektomie untersucht wurden, bereits basal die höchsten Serumlipasemittelwerte gesehen haben, finden wir in diesem Kollektiv auch die höchsten Steigerungen der Serumlipase auf einen Mittelwert, der außerhalb des Normbereiches liegt. Nach der Cholezystektomie untersuchte Cholelithiasispatienten haben eine etwas niedrigere basale mittlere Serumlipase gegenüber den vor Cholezystektomie untersuchten, aber die Häufigkeit der Anstiege über den Normbereich der Serumlipase bleibt nahezu erhalten.

Dieser Trend bestätigt sich bei der Untersuchung an 21 Patienten, die vor und nach Cholezystektomie bei Cholelithiasis untersucht wurden. Hier fallen die Ergebnisse, wohl bedingt durch die niedrigere Fallzahl, weniger deutlich aus.

Patienten mit einer entzündlichen Gallenwegserkrankung haben vor einer Cholezystektomie niedrigere Serumlipasewerte. Diese steigen nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin nur gering an.

Patienten mit einer entzündlichen Gallenwegserkrankung, die nach einer Cholezystektomie untersucht wurden, weisen deutlich höhere Serumlipasewerte auf, aber der Anstieg des Serumlipasemittelwertes (30%) bleibt deutlich unter dem der Cholelithiasispatienten (61%).

Wertet man die Ergebnisse im Sinne eines Provokationstests der Bauchspeicheldrüse aus, so finden wir im Kollektiv der Normalpatienten keinen pathologischen Test. Vor und nach Stimulation liegen lediglich 2 Probanden mit ihrer Serumlipase an der Grenze des Normalbereiches.

Cholelithiasispatienten weisen vor der Cholezystektomie in 33,5% der Fälle, danach noch in 25% der Fälle pathologische Provokationstests auf. Zusätzlich sinkt der Anteil der Tests mit bereits vor der Stimulation pathologischen Serumlipasewerten (von 8% auf 2%). Es zeichnet sich also der gleiche Trend wie bei Betrachtung der Serumlipasemittelwerte ab. Im kleineren Kollektiv der Cholelithiasispatienten, die vor und nach Cholezystektomie untersucht wurden, zeigt sich kein Unterschied in der Anzahl pathologischer Tests (12%).

Bei den Patienten mit entzündlichen Gallenwegserkrankungen sehen wir vor Cholezystektomie nur zwei positive Provokationstests. Die Serumlipasewerte liegen hier vor und nach Stimulation an der Grenze des Normalbereichs. Nach Cholezystektomie bei Patienten mit entzündlichen Gallenwegserkrankungen finden wir bei 8 der 42 Patienten (20%) positive Provokationstests. Die Serumlipasewerte überschreiten hier die Normgrenze ebenfalls nur gering. Cholelithiasispatienten haben häufiger und deutlicher pathologische Pankreasprovokationstests nach Stimulation mit Sekretin und Pankreozymin i.v., als Patienten mit entzündlichen Gallenwegserkrankungen. Der Unterschied zum Normalkollektiv ist eindeutig, aber der diagnostisch verwertbare Nutzen ist gering, da bei Cholelithiasis nur jeder 4. Patient einen pathologischen Pankreasprovokationstest aufweist. Eine Unterscheidung zwischen Cholelithiasispatienten und Patienten mit einer entzündlichen Erkrankung der Gallenwege ist nicht möglich.

In den 4 Kollektiven der Patienten mit Gallenwegserkrankungen finden wir 36 Patienten mit einer be-

legten chronischen Pankreatitis. Auffallenderweise liegt gerade bei diesen Patienten die basale Serumlipase zumeist im Normbereich (35 von 36 Patienten) und nach Provokation der Bauchspeicheldrüse mit Sekretin und Pankreozymin sind pathologische Provokationstests selten (14% = 5 von 35) gegenüber den übrigen Patienten mit Gallenwegserkrankungen (31% = 57 von 186).

Diese Befunde bei den Provokationstests decken sich mit den von Schmidt und Wittgehöft (102) sowie Otte (88) mitgeteilten Beobachtungen. Diese fanden gerade bei chronischen Pankreatiden seltener pathologische Serumlipaseanstiege nach Provokationstests mit Sekretin und Pankreozymin als bei verschiedenen extra-pankreatischen Erkrankungen, darunter auch Cholelithiasis, wo bis zu 47% der Provokationstests pathologisch ausfielen (15). Aus diesen Gründen lehnten die genannten Autoren auch die Anwendung der Provokationstests in der Pankreasdiagnostik als obsolet ab.

Um Ursachen für das auffallend unterschiedliche Verhalten der Serumlipase bei Gallensteinpatienten gegenüber Normalpatienten und Patienten mit entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege zu finden, untersuchten wir zunächst, ob ein Zusammenhang zwischen der Lipasemenge im Duodenum, und somit der Sekretionsleistung der Acini, und der Serumlipase bei den verschiedenen Kollektiven vor und nach Stimulation mit Sekretin und Pankreozymin besteht. Es zeigte sich keinerlei Korrelation zwischen der Lipasemenge im Duodenum und der Serumlipase bei allen Vergleichen.

Dann beobachteten wir, ob ein Zusammenhang zwischen dem Gallenblasenreflex, den wir anhand der Bilirubin Ausscheidung in das Duodenum beurteilten und der Höhe der Serumlipase basal und nach Stimulation be-

steht. 60% der nicht operierten Cholelithiasispatienten und 40% der Patienten mit einer entzündlichen Pankreaserkrankung wiesen einen ausreichenden Gallenblasenreflex auf. Diese Patienten hatten basal einen niedrigeren Serumlipasemittelwert, als Patienten mit mangelndem Gallenblasenreflex und die Serumlipase stieg im Mittel nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin stärker an; bei den Cholelithiasispatienten sogar auf einen Mittelwert, der außerhalb des Normbereiches lag. Keine Unterschiede ergeben sich zwischen Patienten mit ausreichendem und mangelhaftem Gallenblasenreflex bei Anwendung des Pankreasprovokationstests. In beiden Gruppen fällt dieser in je 1/3 der Fälle pathologisch aus.

Zusätzlich untersuchten wir, ob ein Zusammenhang zwischen dem Verhalten der Serumlipase und ERCP-Befunden besteht. Nach dem ERCP-Befund wurden 3 Kollektive zusammengestellt: ein Kollektiv mit Normalbefund, ein Kollektiv mit dem Befund einer Cholezystopankreatitis und ein Kollektiv mit dem Befund einer chronischen Pankreatitis.

In den Gruppen mit den als normal und als zu Cholezystopankreatitis passend beurteilten ERCP-Befunden fanden sich trotz des unterschiedlichen morphologischen Bildes gleich häufig pathologische Pankreasfunktionstests und Pankreasprovokationstests. Nur die Gruppe mit dem Befund einer chronischen Pankreatitis hob sich von den beiden anderen durch überwiegend pathologische Pankreasfunktionstests und häufiger pathologische Pankreasprovokationstests deutlich ab.

Die bei der ERCP sichtbaren Veränderungen der Gänge I. und II. Ordnung, die für eine periduktiläre Fibrose bei Patienten mit einer Cholezystopankreatitis

sprechen (63), reichen zur alleinigen Erklärung des unterschiedlichen Verhaltens der Serumlipase nicht aus.

Offen bleibt die Frage, welche Rolle die von Bader (3) bei Gallensteinpatienten häufig ange-troffenen histologischen Veränderungen im initialen Pankreasgangbereich für einen vermehrten Übertritt der Lipase ins Serum spielen; diese wirken sich im ERCP-Bild nicht aus.

So wäre es vorstellbar, daß bei morphologischen Veränderungen im initialen Gangbereich und zusätzlicher periductulärer Fibrose die Acini gegen eine lokale Abflußbehinderung ansezernieren und es zu einem vermehrten Übertritt der Lipase ins Serum im Bereich der Schaltstücke des Pankreasanges kommt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann man über die einzelnen Ursachen des unterschiedlichen Verhaltens der Serumlipase bei Cholelithiasispatienten und Patienten ohne Gallensteinen nur spekulieren. Der etwas höhere basale Serumlipasemittelwert, den Patienten mit einer entzündlichen Gallenwegserkrankung nach Cholezystektomie aufweisen, könnte auf den nach der Operation bestehenden kontinuierlichen Gallefluß zurückgeführt werden. Galle stimuliert dosisabhängig die Pankreasfunktion und dieser Effekt könnte eventuell im Zusammenspiel mit den nach den ausgeprägten Entzündungen und Operation bestehenden Verwachsungen zu einer Dauerstimulation des Pankreas führen, ohne daß bei fehlender Schädigung des Pankreasgewebes Pankreasprovokations- oder Pankreasfunktionstests vermehrt pathologisch ausfallen. Zu der These, daß ein kontinuierlicher Gallefluß die Serumlipase eher ansteigen läßt, passen unsere Befunde bei Patienten mit mangelndem Pankreasreflex.

Für das unterschiedliche Verhalten der Serumlipase bei Cholelithiasispatienten könnte eine andere Zusammensetzung der Galle verantwortlich zu sein. Nach verschiedenen anderen Studien (19,90,119) liegt bei einem Großteil der Cholelithiasispatienten eine sogenannte lithogene Galle vor, die sich durch niedrigere Gallensalzkonzentrationen auszeichnet.

Die lithogene Galle und die morphologischen Schäden im Pankreaskopfbereich bleiben auch nach Cholezystektomie erhalten und so ließe sich der vermehrte Lipaseübertritt bei Cholelithiasispatienten auch nach Cholezystektomie erklären. Die lokale Beschränkung der Veränderung des Pankreas auf den Kopfbereich könnte die Ursache für normale Pankreasfunktionstests trotz erhöhter Serumlipase sein, wie wir sie in 53 von 62 Patienten mit erhöhter Serumlipase finden (darunter 5 Patienten mit chronischer Pankreatitis). Die große Funktionsreserve des Pankreas dürfte in der Lage sein, lokale Minderleistungen völlig zu überspielen.

Betrachtet man die Serumlipasewerte im einzelnen, so fällt immer wieder die breite Überschneidung der Kollektive und der unterschiedliche individuelle Verlauf der Serumlipasewerte auf, wie wir sie gerade bei den vor und nach Cholezystektomie untersuchten Patienten beobachten können. Dies bestätigt den Verdacht, daß für das Zustandekommen der Serumlipase verschiedene Faktoren in unterschiedlicher Ausprägung zusammenwirken, die nur schwer erfaßt werden können.

B EXPERIMENTELLER TEIL

Im experimentellen Teil unserer Untersuchung verwendeten wir zur physiologischen Stimulation der Bauchspeicheldrüse den oralen Testtrank nach Lundh in einer besonders kalorienreichen Variation, im Sinne eines Provokationstest der Bauchspeicheldrüse mit Bestimmung der Serumlipase als Parameter. In den kleineren experimentellen Kollektiven fanden wir zwischen Normalpatienten (n=23) und Gallensteinpatienten (n=23) nur geringe Unterschiede der basalen Serumlipase. Der etwas höhere Mittelwert der Cholelithiasispatienten beruht größtenteils auf drei bereits basal pathologisch erhöhten Werten. Die hochkalorische Stimulation mit dem Testtrank nach Lundh führte bei unseren Patienten zu keinem verwertbaren Anstieg der Serumlipase. Selbst die Patienten mit basal pathologischen Werten zeigten nur unwesentliche Anstiege der Serumlipase nach Stimulation.

Zum Vergleich des Verhaltens der Normalpatienten nach pharmakologischer und oraler Stimulation führten wir bei 15 Probanden zusätzlich eine pharmakologische Stimulation des Pankreas mit 1 E/kg KG Sekretin und 1 E/kg KG Pankreozymin i.v. durch. Auch bei diesen Probanden sahen wir keine Anstiege der Serumlipase, die basalen Werte unterschieden sich jedoch zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten deutlich voneinander.

Trotz der von verschiedenen Autoren beobachteten starken Stimulation der Bauchspeicheldrüse durch den Testtrank nach Lundh, der als Stimulus zur Pankreasfunktionsdiagnostik eingeführt ist, konnten wir die Ergebnisse, die nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin im retrospektiven Teil der Arbeit gewonnen wurden, mit dieser Stimulationsmethode nicht nachvollziehen.

Unklar bleibt dabei, ob die orale Stimulation des Pankreas gegenüber der pharmakologischen mit Sekretin-Pankreozymin zu gering ist, um bei den angenommenen geringen Pankreasveränderungen ein Ansteigen der Pankreasenzyme im Serum zu provozieren, oder ob die Ergebnisse bei leichten Schädigungen des Pankreas nicht sicher reproduzierbar sind.

Andere Autoren gehen davon aus, daß die orale Stimulation des Pankreas etwas geringer ausfällt als die pharmakologische, wie die Ergebnisse der Pankreasfunktionstests mit beiden Methoden zeigen. Andererseits schien gerade bei Erkrankungen der Gallenwege eine orale Stimulation des Verdauungstraktes besonders erfolgversprechend. Unsere Ergebnisse lassen die Anwendung eines oralen Stimulus beim Provokationstest als ungeeignet erscheinen.

Da die Stimulation des Pankreas mit einer hochkalorischen Testmahlzeit selbst bei Patienten mit bereits basal pathologischen Serumlipasewerten zu keinem relevanten Anstieg führt und die basale Serumlipase zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten stärker schwankt als sie nach oraler Stimulation ansteigt, kann davon ausgegangen werden, daß Patienten zur routinemäßigen Bestimmung der Serumlipase nicht nüchtern zu sein brauchen.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Im retrospektiven Teil der Arbeit wurde unter 4600 vorliegenden Pankreasfunktionstests das Verhalten der Serumlipase bei den 230 Patienten mit Erkrankungen der Gallenwege basal und 60 Minuten nach Stimulation mit 1E/kg KG Sekretin i.v. und 1E/kg KG Pankreozymin i.v. ausgewertet. Diese 230 Patienten setzten sich aus 75 Cholelithiasispatienten, die vor Cholezystektomie, und 93 Cholelithiasispatienten, die nach Cholezystektomie untersucht worden sind, sowie 20 Patienten mit entzündlichen Gallenwegserkrankungen, die vor, und 42 Patienten mit entzündlichen Gallenwegserkrankungen, die nach Cholezystektomie untersucht wurden. Bei 21 Cholelithiasispatienten fand ein Pankreasfunktionstest einschließlich der Bestimmung der Serumlipase vor und nach Cholezystektomie statt. Die bei diesen Kollektiven gewonnenen Ergebnisse wurden einem Normalkollektiv mit 60 Probanden gegenüber gestellt.

Cholelithiasispatienten liegen basal und deutlicher nach Stimulation mit Sekretin-Pankreozymin mit ihrer mittleren Serumlipase über den mittleren Serumlipasewerten der Vergleichspatienten und Patienten mit steinfreien entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege. Diese Unterschiede sind basal für die Cholelithiasispatienten vor Cholezystektomie und nach Stimulation für Cholelithiasispatienten vor und nach Cholezystektomie signifikant ($p \leq 0,5$).

Nach Cholezystektomie sinkt bei den Patienten mit Cholelithiasis die basale Serumlipase etwas ab, ohne "normal" zu werden. Bei Patienten mit einer entzündlichen Gallenwegserkrankung werden nach Cholezystektomie eher höhere basale Serumlipasewerte als vor der Operation gesehen.

Alle Kollektive weisen eine breite Überschneidung

auf und die diagnostische Aussagefähigkeit einzelner Serumlipasewerte und der Resultate der Pankreasprovokationstests wird relativ gering.

Keine Korrelation besteht in den verschiedenen Kollektiven zwischen der Lipasemenge im Duodenum nach Stimulation des Pankreas mit Sekretin und Pankreozymin und der Serumlipasekonzentration im Serum basal, sowie nach Stimulation.

Die Pankreasfunktionstests von Patienten, bei denen aufgrund des ERCP-Befundes mit typischen Gangveränderungen des Ductus Pankreaticus beziehungsweise den Seitengängen I. Ordnung die Diagnose Cholezystopankreatitis gestellt wurde, unterscheiden sich von denen bei Patienten mit normalem Gangsystem durchgeführten nicht. Ebenso fallen Pankreasprovokationstests mit Bestimmung der Serumlipase nach Gabe von Sekretin und Cholezystokinin in beiden Gruppen gleich häufig pathologisch aus.

Patienten mit Erkrankungen der Gallenwege weisen bei ausreichendem oder mangelhaftem Gallenblasenreflex ähnlich hohe Serumlipasewerte auf. Bei erhaltenem Gallenblasenreflex steigen die Werte von basal niedrigeren Serumlipasewerten nach Stimulation auf höhere Werte als bei den Patienten mit mangelhaftem Gallenblasenreflex an.

Diejenigen der Patienten mit Gallenwegserkrankungen mit einer chronischen Pankreatitis (n=36) weisen eher niedrigere basale Serumlipasewerte auf und steigen nach Stimulation weniger an als das Restkollektiv. Sie lassen sich weder durch die basalen Serumlipasewerte noch durch Pankreasprovokationstests abtrennen.

Insgesamt ist der Provokationstest von einer beschränkten diagnostischen Aussagefähigkeit, da er häufiger bei Patienten mit Gallenwegserkrankungen positiv

ausfällt, als bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis. Von den Patienten mit Gallenwegserkrankungen erfaßt er nur 1/5 der Fälle.

Über die Ursachen, die zu den höheren Serumlipasewerten der Cholelithiasispatienten führen, kann man zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur spekulieren. Möglicherweise spielt die sogenannte lithogene Galle eine wichtige Rolle.

Im experimentellen Teil der Arbeit erprobten wir eine orale Stimulation des Pankreas mit der Testmahlzeit nach Lundh. Dieser physiologische Reiz führt zu keinen diagnostisch verwertbaren Anstiegen der Serumlipase bei 25 Normalpatienten und 23 Cholelithiasispatienten. Nach oraler Stimulation treten nur minimale Serumlipaseanstiege selbst bei Patienten mit bereits basal pathologisch erhöhten Werten.

Als Nebebefund läßt sich aus dieser Untersuchung folgern, daß Patienten zur Bestimmung der Serumlipase im Routinebetrieb nicht nüchtern sein müssen, da die basalen Serumlipasewerte zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten stärker schwanken, als die Veränderungen nach Nahrungsaufnahme betragen.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANISHÄNSLIN, W.H., L. Kayasseh, G.A. Stalder: Die Pankreasfunktionsprüfung mit dem Lundh-Test. Dtsch.med.Wschr. 98 (1973), 2192-2196
2. ANONYM: Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen. Basel 1969
3. BADER, G., H. Holzhauser, E. Michelsen: Zur klinischen Pathologie der Cholezystopankreatitis an Hand von Pankreasbiopsien. Zbl.allg.Path. 117 (1973), 27-35
4. BERGER, H.J.: Gallenwegserkrankungen und chronische Pankreatitis. Med.Welt 17 (1966), 2551-2552
5. BERNDT, W.: Rationelle klinisch-chemische Methoden in der Pankreasfunktionsdiagnostik. In: H. Bartelheimer, M. Classen, F.W. Osseberg: Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse. Thieme Verlag Stuttgart 1976, 56-65
6. BONFILS, S., J. Gislou, J.L. Junian: Premiers résultats de la céruléine dans l'exploration fonctionnelle pancreatique chez l'homme. Acta gastroent.belg. 34 (1971), 26-33
7. BORGSTRÖM, B.: Influence of bile, salt, pH and time on the action of pancreatic lipase physiological implications. J.lipid. Res. 5 (1964), 522-531
8. BORNSCHEIN, W., H.D. Weiss, B. Kramann: Das Verhalten der Serum-Lipase-Aktivität bei endoskopischer retrograder Pankreatikographie. Dtsch.med.Wschr. 99 (1974), 2028-2032
9. BORNSCHEIN, W., H.D. Weiss: Serumlipaseaktivität und endoskopische retrograde Pankreatikographie bei chronischer Pankreatitis und Pankreasneoplasma. Dtsch.med.Wschr. 100 (1975), 297-308
10. BORNSCHEIN, W., F.L. Goldmann, M. Otte: Methodische und erste klinische Untersuchungsergebnisse mit einem neuen, indirekten Pankreasfunktionstest. Clin.chim.Acta 67 (1976), 21-27
11. BORNSCHEIN, W. F.L. Goldmann, J. Dressler: Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz mit einem synthetischem Chymotrypsinspezifischem Peptid. Klin.Wschr. 56 (1978), 197-205

12. BREMER, J.L.: Amer.J.Anat. 31 (1922/23), 289
Zit. nach W. Dörr: Pankreatitis. Langenbecks Arch.klin.Chir. 292 (1959), 552-587
13. BREMNER, D.N. et al.: A Study of Cholezystektomie. Surgery, Gynecology and Obstetrics 138 (1974), 752-754
14. BRINCK, J., M. Gülzow: Z.klin.Med. 131 (1937), 747
Zit. nach W. Dörr: Fermententgleisung im Pankreas, pathologisch-anatomisch gesehen. Ärtzl.Wschr. 8 (1953), 681-690
15. BURTON, P., Harper et al.: The Use of Cholezystokinin to Test Gall Bladder Function in Man. Gut 1 (1960), 193-204
16. CLAUSS, G., H. Ebner: Grundlagen der Statistik. Frankfurt, Zürich 1972
17. COOK, H.B. et al.: Measurement of Tryptic Activity in Intestinal Juice as a Diagnostic Test of Pancreatic Disease. Gut 8 (1967), 408-414
18. CREUTZFELD, W., H. Schmidt: Aetiology and Pathogenesis of Pancreatitis (Current Concepts). Scand.J.Gastroent.Suppl. 6 (1970), 47-62
19. DENGL, G.: Zur Äthiologie der Gallensteinpankreatitis. Diss. München 1976
20. DOERR, W.: Akute und chronische interstitielle und paremchymatöse Pankreopathien. Verh. dtsh.Ges.Verda.- und Stoffwechselkr.16 (1952), 130-141
21. DOERR, W.: Fermententgleisung im Pankreas, pathologisch-anatomisch gesehen. Ärtzl.Wschr. 8 (1953), 681-690
22. DOERR, W.: Pankreatitis. Pathogenese, Formen, Häufigkeit. Langenbecks Arch.klin.Chir. 292 (1959), 552-587
23. DOERR, W. et al: Pathogenese der experimentellen autogestiven Pankreatitis. Klin.Wschr. 43 (1965), 125-136
24. DREILING, D. A., H.D. Janowitz: The Measurement of Pancreatic Secretory Function. In: Ciba Foundation Symposium on the Exocrine Pancreas. Hrsg. von A.V.S. de Renck, M.P. Cameron, Churchill London 1962, 224-252
25. DÜRR, H.K., R. Schneider, J.Ch. Bode: Bestimmung von Chymotrypsin im Stuhl zur Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. In: Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse. Hrsg. H. Bartelheimer, M. Classen, F.W. Ossenb. Thieme Verlag Stuttgart 1976, 17-29

26. DÜRR, H.K., M. Otte, M.M. Forell, J.Ch. Bode:
Fecal Chymotrypsin: A Controlled Trial
of its Diagnostic Value. *Digestion* 17
(1978), 546-548
27. DUMONT, A.E., H. Doublit, J.H. Mullholland: Lymphatic
Pathway of Pancreatic Secretion
in Man. *Amer.Surg.* 152 (1960), 403
28. EDLUND, Y.: The Etiology and Pathogenesis of Acute
Pancreatitis. *Schweiz.med.Wschr.* 100
(1970), 1174-1178
29. EGDAHL, A.: A Review of one hundred and five Cases
of Acute Pancreatitis with Special
Reference to Etiology; with Report of
two Cases. *Bull.Johns.Hopk.Hosp.* 18
(1907), 130-136
30. FERNER, H.: *Entwicklungsgeschichte des Menschen.*
Ernst Reinhardt Verlag München 1970,
128-133
31. FIORE, E., P.R. Del Monte, M. Sas-Dehl: Comparison
of Pancreatic Exocrine Secretion after
Stimulation with Pancreozymin and
Test Meal. *G.Clin.med.* 48 (1967), 1194
32. FITZGERALD, A., P. Fitzgerald, J. Fennely, J.P.
McMullin, S.J. Boland: A Clinical Study
of Chronic Pancreatitis. *Gut* 4 (1963),
193
33. FRANKE, C.: Über die Beziehungen der Gallenblasen-
lymphgefäße zum Pankreas. *Dtsch.Z.f.
Chir.* 111 (1911), 539
34. FORELL, M.M., M. Otte et al.: Einfluß der Cholezy-
stektomie auf die exkretorische Pan-
kreasfunktion des Menschen. *Dtsch.med.
Wschr.* 98 (1973), 930-934
35. FORELL, M.M., H. Stahlhaber: Gallenwege und exokri-
ner Pankreas. In: Siegenthaler klin.
Pathophysiologie. Thieme Verlag Stutt-
gart 1975, 825-845
36. FORELL, M.M.: Diagnostisches Vorgehen bei der chro-
nischen Pankreatitis unter Berücksich-
tigung der Aussagekraft der einzelnen
Methoden. *Internist* 20 (1979), 360-366
37. FORELL, M.M., H. Stahlheber, F. Scholz, H. Beitel-
rock, M. Otte: Die Cholezystektomie
als Ursache veränderter Pankreasfunk-
tion. *Gastroenterologia* 107 (1967),
174-178
38. FRITSCH, W.P., R.D. Hanrath, K. Klein, T.U. Hansame:
Stuhlgewicht und -fett, ¹⁴CO₂-Exhala-
tionstest. In: H. Bartelheimer, M. Clas-
sen, F.W. Ossenbeger: Die Untersuchung

der Bauchspeicheldrüse. Thieme Verlag
Stuttgart 1976, 30-37

39. GILLESPIE, W.J.: Observations on Acute Pancreatitis.
Brit.J.Surg. 60 (1973), 63-65
40. GOEBELL, H., Ch. Bode, G. Lemberg: Lipase und Amylase
im Serum bei Stimulation des normalen
und geschädigten Pankreas mit Secretin-
Pankreozymin. Dtsch.med.Wschr. 94 (1969),
2086-2097
41. GOEBELL, H., Ch. Bode, G. Lemberg: Diagnostische Mög-
lichkeiten mit Bestimmung von Amylase
und Lipase in Körperflüssigkeiten. In-
ternist 11 (1970), 117-122
42. GRIMMEL, K., H. Liehr, H. Kaspar, H. Kulke: Lipase-
aktivität im Serum nach retrograder
transduodenaler Pankreato-Cholangiogra-
phie. Dtsch.med.Wschr. 99 (1974), 43-48
43. GRÖNZINGER, K. H.: Äthio-Pathogenese der Pankreatitis.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 334 (1973),
322-332
44. GYR, K., N.M. Agmural, O. Telsenfeld, R.G. Font:
Comperative Study of Secretin and Lundh-
test. Amer.J.dig.Dis. (1975)
45. HANSSON, K.: Experimental and Clinical Studies in
Aetiologic Role of Bile Reflux in Acute
Pancreatitis. Acta Chir.Scand. Suppl.375
Stockholm 1967, 1-102
46. HARTLEY, R.C., E.E. Gambill, G.W. Engström, W.H.J.
Sumershill: Pancreatic Exocrine Function.
Comparison of Responses to Augmented
Secretin Stimulus, Augmented Pankreozy-
min Stimulus and Test Meal in Health
and Disease. Amer.J.dig.Dis. 11 (1966),
27-39
47. HARTUNG, H., R. Kirchner: Diagnostik und Therapie der
akuten Pankreatitis. Leber, Magen, Darm
10 (1980), 1-5
48. HEINKEL, K.: Alpha-Amylase. In: Europäisches Pankre-
assymposium, Erlangen 1963, Hrsg. N. Hen-
ning, K. Heinkel, H. Schön. Stuttgart
Schattauer 1964, 85
49. HESS, W.: Operative Cholangiographie. Thieme Ver-
lag Stuttgart 1955
50. HESS, W.: Die Erkrankungen der Gallenwege und des
Pankreas. Thieme Verlag Stuttgart 1961
51. HESS, W.: Le diagnostic operatoire de la pancrea-
tic chronique. Acta gastroent. Hotel
Dieu (1964), 256. Zit. nach: A. Neu-
mayr, L. Peschl: Zusammenhänge zwischen
Gallenblase und Pankreaserkrankungen.
In: Gallenblase-Pankreas. W. Boecker,
Thieme Verlag Stuttgart 1975

52. HESS, W.: Die chronische Pankreatitis.
Hans Huber Verlag Bern 1969
53. HOFFMANN, G.E., L.Weiss: Pankreaslipase als Notfallparameter. Notfallmedizin 6 (1980), 639-641
54. HOWARD, J.M., G.L. Jordan: Surgical Diseases of the Pancreas. Lipincott, Philadelphia 1960, 169
55. HOWAT, H.T.: The Exocrine Pancreas. Saunders London 1979, 134
56. Kapp, F., L. Kayasseh: Lundh-Test: Technik, Aussagekraft. In: H. Bartelheimer, M. Classen, F.W. Ossenberg: Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse. Thieme Verlag Stuttgart 1976, 4-10
57. KASPER, H., H.A. Kühn, H. Sommer: Derzeitige Vorstellungen zur Pathogenese und Diagnostik der akuten Pankreatitis. Chirurg 43 (1972), 244-247
58. KATSCH, G., M. Gülzow: Bauchspeicheldrüse. In: Handbuch der Inneren Medizin. 4. Auflage Bd. III. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer 1953
59. KAYASSEH, L., L.A. Stalder: Zur Diagnostik der Pankreasinsuffizienz. Schweiz.med.Wschr. 101 (1971), 1624-1628
60. KAYASSEH, L. et al.: Aussagekraft des Lundh-Tests in der Diagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz. Schweiz.med.Wschr. 105 (1975), 1718-1721
61. KAYASSEH, L.: Vergleich Pankreozymin-Sekretin und Lundh-Test. In: H. Bartelheimer, M. Classen, F.W. Ossenberg: Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse. Thieme Verlag Stuttgart 1976, 11-13
62. KAYASSEH, L., K. Gyr: Die Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion durch orale Verabreichung von N-Benzoyl-L-Tyrosyl-PABA. In: H. Bartelheimer, M. Classen, F.W. Ossenberg: Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse. Thieme Verlag Stuttgart 1976, 14-16
63. KIEFHABER, P., J. Klemm, K. Moritz, M. Otte: Möglichkeiten und Wertigkeit endoskopischer Methoden in der Diagnostik chronischer Pankreaserkrankungen. Internist 20 (1979), 341-352
64. KLEVER, U.: Klevers Kalorienkompass. Gräfe und Unzer Verlag München 1980
65. KLIPPEL, M., E. Lefas: Maladies du pancreas. Arch. Gén.Méd. 2 (1899), 74

66. KOOP, H., R. Arnold, P.G. Lankisch, W. Creutzfeld: Trypsin Radioimmunoassay in the Diagnosis of Chronic Pancreatitis (CP). In: Communications on the 11th Symposium Pancreatic Club Zürich 1978
67. KOURIAS, B., N. Papacharalampous: Die chronische Pankreatitis als Begleiterkrankung des Gallensteinleidens. *Der Chirurg* 37 (1966), 11-16
68. KRISHEN, R., E.E. Gambill, H.L. Mason: Comparison of Urinary and Serum Amylase. Values Following Pancreatic Stimulation in Patients with and without Pancreatic Disease. *Gastroenterology* 48 (1965), 579-583
69. KÜMMERLE, F., R. Ammann, L.F. Hollender, G. Mangold, H. Schmidt: Chronische Pankreatitis. *Dtsch.med.Wschr.* 102 (1977), 543-547
70. LEVIN, G.E., G.R. Youngs, I.A.D. Bouchier: Evaluation of the Lundh-Test in the Diagnosis of Pancreatic Disease. *Clin.Path.* 25 (1972), 129-132
71. LUNDH, G.: Intestinal Digestion and Absorption after Gastrektomy. *Acta Chir.Scand.Suppl.* 231 (1958), 1-83
72. LUNDH, G.: Pancreatic Exocrine Function in Neoplastic and Inflammatory Disease; a Simple and Reliable New Test. *Gastroenterology* 42 (1962), 275-280
73. LUNDH, G.: Diagnostic Investigation of External Pancreatic Secretion. *Bull.Soc.int.Chir.* 2 (1965), 169-176
74. LURIE, B., B. Brom, S. Bank, B. Novis, I.N. Marks: Comparative Response of Exocrine Pancreatic Secretion Following a Test Meal and Secretin-Pankreozymin Stimulation. *Scand. J.Gastroent.* 8 (1973), 27-32
75. MAURER, W., E. Burg: Pankreatitis bei Magen- und Gallenwegsoperationen. *Münch.med.Wschr.* 38 (1971), 1220-1225
76. McCUTCHON, A.D.: Aetiological Factors in Pancreatitis. *Lancet* 1 (1962), 710-712
77. McCUTCHON, A.D.: A Fresh Approach to the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gut* 9 (1968), 296-310
78. MOELLER, D.D., G.D. Dunn, A.P. Klotz: Comparison of the Pankreozymin-Secretin-Test and the Lundh-Test-Meal. *Amer.J.dig.Dis.* 17 (1972), 799-805

79. MORRIS jr., J.E.: Studies on the Developement of Pancreatic necrosis in the Living Mouse. Bull.Johns Hopk.Hosp. 114 (1964), 212
80. MOTTALEB, A., F. Kapp, E.C.A. Noquera et al.: The Lundh-Test in the Diagnosis of Pancreatic Disease: A Review of five Years Experience. Gut 14 (1973), 835-841
81. MÜLLER-WIELAND, K., W. Berndt: Provokationstest oder Evokationstest: Eine Bereicherung der Pankreasdiagnostik. Münch.med.Wschr.108 (1966), 2611-2615
82. NEUMAYR, A., L. Peschl: Zusammenhänge zwischen Gallenblase und Pankreaserkrankungen. In: Gallenblase-Pankreas. W. Boecker, Thieme Verlag Stuttgart 1975
83. OLBERMANN, M., W. Prellwitz, S. Recke: Evokationstest mit Secretin und Pankreozymin als diagnostisches Hilfsmittel beim Oberbauchsyndrom. Dtsch.med.Wschr. 98 (1973) 8-11
84. OPIE, E.L.: The Etiologie of Acute Hemorrhagic Pancreatitis. Bull.Johns Hopk.Hosp. 12 (1901),182-188
85. OTTE, M., H. Stahlheber, P. Lehnert, M.M. Forell, G.R. Thurmayr, R. Thurmayr: Diagnostischer Wert der Pankreasfunktionsprüfung mit Cholezystokinin/Pankreozymin Secretin und Galle. Klin.Wschr. 51 (1973) 921-925
86. OTTE, M., H. Stahlheber, M. Zoelch, M.M. Forell, G.R. Thurmayr, R. Thurmayr: Pankreassekretion des Menschen nach Stimulation mit Cholezystokinin/Pankreozymin Secretin und Galle.Methodik und Normalwerte. Klin.Wschr. 51 (1973), 915-920
87. OTTE, M., H. Stahlheber, M.M. Forell, H. Döbelstein, J. Richert, R. Thurmayr, G.R. Thurmayr: Exokrine Pankreasfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz. Klin.Wschr. 53 (1975), 67-72
88. OTTE, M., R. Thurmayr, G.R. Thurmayr, M.M. Forell: Stellenwert des Evokationstests in der Pankreasdiagnostik. Ges. für Gastroenterologie in Bayern, Passau 1976
89. OTTE, M. et al.: Der modifizierende Einfluß von Gallensalzen im Duodenum auf die ekbole Pankreassekretion nach Injektion von Cholezystokinin und Sekretin. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. 85. Bd. München 1979, 596-599

90. OTTE, M.: Einflüsse vom Duodenum auf die Funktion des Pankreas. Habil. München 1979
91. OTTE, M.: Klinische Wertigkeit der Serumlipase. Vortrag Medica 80, 21.11.80 Düsseldorf
92. OTTE, M.: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine chronische Pankreatitis oder Pankreaskarzinom. In: M.M. Forell: Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom. Thieme Verlag Stuttgart 1979
93. OTTO, K.: Venöse Verbindungen zwischen Galle und Pankreas. Brun's Beitr.Klin.Chir. 219, (1972), 210-216
94. PAPP, M. et al.: Untersuchungen der Lipaseaktivität von Blut und Lymphe bei Hunden. Acta physiol.Acad.Sci.Hung. 14 (1957), 149
95. RICK, W.: Chemical Methods in the Diagnosis of Pancreatic Disease. In: Clinics in Gastroenterology. Hrsg. H. Howat. The Exocrine Pancreas. Saunders London-Philadelphia-Toronto 1972, 9-19
96. RICK, W.: Pankreasenzyme im Serum und Harn. In: H. Bartelheimer, M. Classen, F.W. Osseberg: Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse. Thieme Verlag Stuttgart 1976, 38-44
97. RICK, W. et al.: Diagnostische Verfahren. In: Handbuch der Inneren Medizin Bd.3: Verdauungsorgane Teil 6: Pankreas. Hrsg.: M.M. Forell. Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1976, 450
98. SARLES, H.: Pankreatitis. Symposium Marseilles 1963. Bibliotheca Gastroenterologica, Fasc.7 1965, Kraeger-Basel-New York.
99. SARLES, H., J.C. Sarles: Ätiologie und Pathogenese der akuten und der chronischen Pankreatitis. In: Pathogenese, Diagnostik, Klinik der Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Hrsg. K. Heinkel, N. Henning, H. Schön. Schattauer Verlag 1964, 191-206
100. SCHMIDT, H., R. Schlaeger: Amylase und Lipase im Serum und Urin. Med.Klin. 67 (1972), 1717-1722
101. SCHMIDT, H., P. Lankisch: Funktionsdiagnostik des exokrinen Pankreas. Med.Klin. 70 (1975), 1227-1236
102. SCHMIDT, H., C. Wittgehöft: Wert der Provokations-(Evokations-)Tests für die Pankreasdiagnostik. Leber, Magen, Darm 6 (1969), 227-234

103. SCHREIBER, H.W., V. Schumpelich, H. Bartelheimer:
Die Cholezystektomie. Med. Welt 27 (N.F.)
(1976), 95-100
104. SCHRÖDER, H. et al.: Verlaufsbeobachtungen der Serumaktivitäten von α -Amylase und Lipase bei chirurgischen Gallenwegsleiden. Zentralblatt f. Chirurgie 96 (1971), 1441-1447
105. SCHRÖDER, H., G. Göring: Über reaktive Pankreasbeteiligung bei Gallenwegsleiden. Zentralblatt f. Chir. 96 (1971), 1614-1620
106. SCHULTIS, K., E. Wagner, E. Voßhöler: Bedeutung der Lipasebestimmung im Serum zur Erkennung akuter und chronischer Pankreaserkrankungen. Dtsch.med.Wschr. 98 (1973), 364-374
107. STAHLHEBER, H. P. Lehnert: Verdauungsenzyme. Kali-Chemie AG-Hannover 1979
108. SOMMER, H., K. Kaspar, T. Fösel: Serumlipase Activity in Chronic Renal Failure. Acta Hepato-Gastroenterol. 22 (1975), 248-252
109. SUN, D.C.H., H. Shay: The Combined Study of Serum Enzymes and Contents in the Diagnosis of Pancreatic Disease. Gastroenterology 38 (1960), 570-581
110. THAYSEN, E.H.: Amylase Concentration of Duodenal Aspirates after Stimulation of the Pancreas by Standard Meal. Gastroenterology 46 (1964), 23-31
111. Temler, R.S., J.P. Felber: Radioimmunassay for Enzymes of Exocrine Pancreas. In: R. Levine, E.F. Pfeiffer: Radioimmunassay Methodology and Applications in Physiology and Clinical Studies. Thieme Verlag Stuttgart 1974
112. ÜBERLA, K.: Biomathematik. Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München. Hrsg. K. Überla, München 1975
113. Ventzke, L.E., W.A. Davidron, M.I. Grossmann: Diagnostic Value of Pancreatic Enzymatic Response to a Test-Meal. Gastroenterology 46 (1964), 765
114. WANKE, M., V. Geiger, D. Bokelmann: Pathologisch-anatomische Befunde an Leber und Pankreas bei Erkrankungen des Gallenwegssystems. Med.Welt 20 (1969), 765-776

115. WANKE, M., H. Goebell, H. Hotz, H. Kasper, H. Sommer, K.H. Grönzinger: Akute Pankreaserkrankungen. In: Handbuch der Inneren Medizin Bd.3: Verdauungsorgane, Teil 6: Pankreas. Hrsg. M.M. Forell, Springer Verlag 1976, 519-650
116. WEBER, H., T. Wegmann: Nachweis von Pankreopathien durch Bestimmung der Serumlipase mit Hilfe einer neuen Mikromethode. Dtsch.med. Wschr. 90 (1975), 1203-1209
117. WEBER, H.: Mikromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum. Dtsch.med.Wschr. 90 (1965), 1170-1174
118. WEINER, St. et al.: Role of the Lymphatic System in the Pathogenesis of Inflammatory Disease in the Biliary Tract and Pancreas. Amer. J.Surg. 119 (1970), 55-61
119. WEITZ, G.: Häufigkeit der Pankreasbeteiligung beim Gallensteinleiden. Langenbecks Arch.klin. Chir. 292 (1959), 614-618
120. WILLS, E.D.: Lipase in größeren Mengen nur im Pankreas. Advances. Lipid.Res.3 (1965), 197
121. WITTGEHÖFT, C.: Über die Aussagekraft des sogenannten Provokationstests in der Pankreasdiagnostik. Eine Auswertung von 445 Tests. Inaugural-Dissertation Göttingen 1971
122. WOO Y CHEY, H. Shay, O.T. Nielsen: Diagnosis of Disease of the Pancreas and Biliary Tract. JAMA 198 (1966), 257-262
123. WORMSLEY, K.G.: Stimulation of Pancreatic Secretion by Intraduodenal Infusion of Bile Salts. Lancet 5 (1975), 586-588
124. ZEITLIN, I.J., W. Sircus: Factors Influencing Duodenal Trypsin Levels Following a Standard Test Meal as Test of Pancreatic Function. Gut 15 (1974), 173-179
125. ZIEVE, L., B. Mulford, A. McHalle: Secretion of Pancreatic Enzymes. II. Comparative Response Following Test Meal or Injection of Secretin and Pancreozymin. Amer.J.dig.Dis. 11 (1966), 685-694

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Otte, der die Arbeit von Anfang an betreut hat und mich mit Rat und Tat unterstützt hat.

LEBENS LAUF

Am 8. Januar 1954 wurde ich als Sohn des Pharmaziedirektors Dr.phil. Hans Hohner und seiner Ehefrau Klara, geb. Krenner, in München geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Katholische Be-
kenntnisschule in Planegg, 1964 wechselte ich auf
das humanistische Karlsgymnasium München-Pasing
über. Dort legte ich 1973 das Abitur ab.

In den Jahren 1973 bis 1979 studierte ich an der
Ludwig-Maximilians-Universität in München Medizin.
Mein medizinisches Staatsexamen legte ich am 26.10.79
in München ab.

Am 7. November 1979 erhielt ich die Approbation
als Arzt. Seit dieser Zeit arbeite ich als Assi-
stenzarzt in der Abteilung für Anästhesie am Kran-
kenhaus Landsberg am Lech.

